

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

І.Ю.Висоцький
Р.А. Храмова

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ
З КУРСУ “ФАРМАКОЛОГІЯ”**

**Розділ “ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА
ЕФЕРЕНТНУ ІННЕРВАЦІЮ”**

*для студентів спеціальності 7.110101
денної форми навчання*

**Затверджено
на засіданні кафедри
біохімії і фармакології як
конспект лекцій з
дисципліни “Фармакологія”
Протокол №6 від 11.12.2001р.**

СУМИ ВИДАВНИЦТВО СумДУ 2002

ЛЕКЦІЯ 1

Характеристика засобів, що впливають на еферентну іннервацію. Холіноміметичні засоби

1.1 ВСТУП

Важко назвати іншу область фармакології, в якій механізми дії лікарських засобів були б вивчені так детально, як речовин, що впливають на передачу нервових імпульсів у синапсах.

Синаптичні (синаптотропні) засоби - це хімічні речовини, які вибірково впливають на передачу імпульсів у ділянці контактів (синапсів) між нейронами або між нервовими закінченнями та клітинами виконавчих органів.

Глибоке розуміння механізмів дії і значення синаптотропних засобів можливе лише на основі глибоких знань фізіології і біохімії процесів медіації нервових імпульсів і чітких уявлень про роль відповідних систем організму в регуляції функцій.

У зв'язку з цим необхідно подати перед викладенням, власне, фармакологічних питань короткий огляд фізіології синаптичної передачі.

Термін “синапс” (від грецького “змикати”) був запропонований у 1897 році видатним англійським фізіологом Шеррінгтоном для позначення функціональних властивостей контакту нервових елементів один з одним. З розвитком електронно-мікроскопічних методів дослідження будова синапсів стала досить зрозумілою, причому виявилася відсутність принципових відмінностей у структурі різних синапсів.

Це дозволяє розглянути будову і функцію таких утворень на прикладі контакту рухового нерва з поперечносмугастим м'язом. У ділянці такого контакту м'язове волокно утворює невеличке підвищення - кінцеву пластинку, на якій і закінчується розгалуження рухового аксона, останній незадовго до цього втрачає мієлінову оболонку. Поверхня нервового закінчення, яка обернена до м'язового волокна, оточена пресинаптичною мембраною - ліпоїдно-протеїновою оболонкою, яка має товщину 70-100 Å. У цитоплазмі нервового закінчення є мітохондрії, за участю яких відбувається синтез хімічного переносника збудження. Тут також міститься велика кількість (~3 млн.) пухирців, везикул діаметром близько 500 Å, у яких зберігається запас хімічного переносника.

Ділянка оболонки м'язового волокна, що контактує з нервовим закінченням, називається відповідно постсинаптичною мембраною. У певних

точках поверхні постсинаптичної мембрани її ліпоїдна структура змінена таким чином, що отримала можливість вибірково реагувати з хімічним посередником передачі імпульсів. Ці зони мають назву рецепторів. Рецептор можна визначити як комплекс специфічних білків молекул постсинаптичної мембрани, здатний взаємодіяти з медіатором так, що в результаті цього відбувається зміна конформації рецепторної мембрани, яка призводить до збільшення її проникності для іонів.

Таким чином, рецептор - це специфічний ліпопротеїдний комплекс, який обов'язково специфічний відносно до певного медіатору.

Між обома мембранами є синаптична щілина шириною 200-500 Å, заповнена високогідратованим гелем, який, однак, не являє собою перешкоди для дифузії медіатору від нервового закінчення до рецепторів постсинаптичної мембрани.

Морфологічна характеристика синапсів ЦНС більш різноманітна, хоч усі вони, загалом, побудовані за одним типом. На одному нейроні (на його тілі та дендритах) може нараховуватися від кількох до 15-20 тисяч синапсів.

Перше припущення про існування хімічної ланки у міжнейронній передачі імпульсів було висунуте Дюбуа-Реймоном ще у 1977 році. Через 27 років (1904 р.) студент Кембриджського університету Елліонт вперше звернув увагу на різочу схожість дії гормону надниркових залоз - адреналіну - і ефектів, що виникають при подразненні симпатичних нервів. Він висунув ідею про те, що адреналіноподібна речовина, можливо, є хімічним посередником передачі імпульсів із закінчень цих нервів на виконавчі органи. Невдовзі з'явилася ще одна аналогія: введення тваринам алкалоїду мухомора - мускарину - дуже точно відтворювало ефекти подразнення парасимпатичних нервів (Діксон, 1906 р.). Однак лише у 1921 році австрійському фармакологів О. Леві вдалося отримати незаперечні докази наявності хімічного посередника - медіатору - у передачі імпульсів із вагусних закінчень на серце.

Подальший розвиток медіаторної теорії здійснювався швидкими темпами. У 1924 році А.Ф. Самойлов довів наявність хімічної ланки у передачі імпульсів із нерва на м'яз. У 1933 році А.В. Кибяков за допомогою методу перфузії верхнього шийного ганглія встановив те саме для вегетативних вузлів. У подальших роботах О. Леві і деяких англійських фармакологів (Дейл, Фельдберг, Геддум та ін.) виявилось, що медіатором у гангліях, нервово-м'язових і парасимпатичних синапсах є ацетилхолін.

Нарешті, у 1946 році Ейлер показав, що медіатором симпатичних волокон є норадреналін, а не адреналін, як припускали раніше.

Для закінчень еферентних нервів доведеними і найбільш важливими медіаторами є ацетилхолін і норадреналін. Менш значуща, скоріше модулююча роль, належить аденозину, ГАМК, АТФ, дофаміну, серотоніну,

амінокислотам (глутаміновій, аспарагіновій) та їх похідним, а також речовині Р (поліпептид із 11 амінокислот), енкефалінам, ендорфінам і подібним до них опіюїдним пептидам.

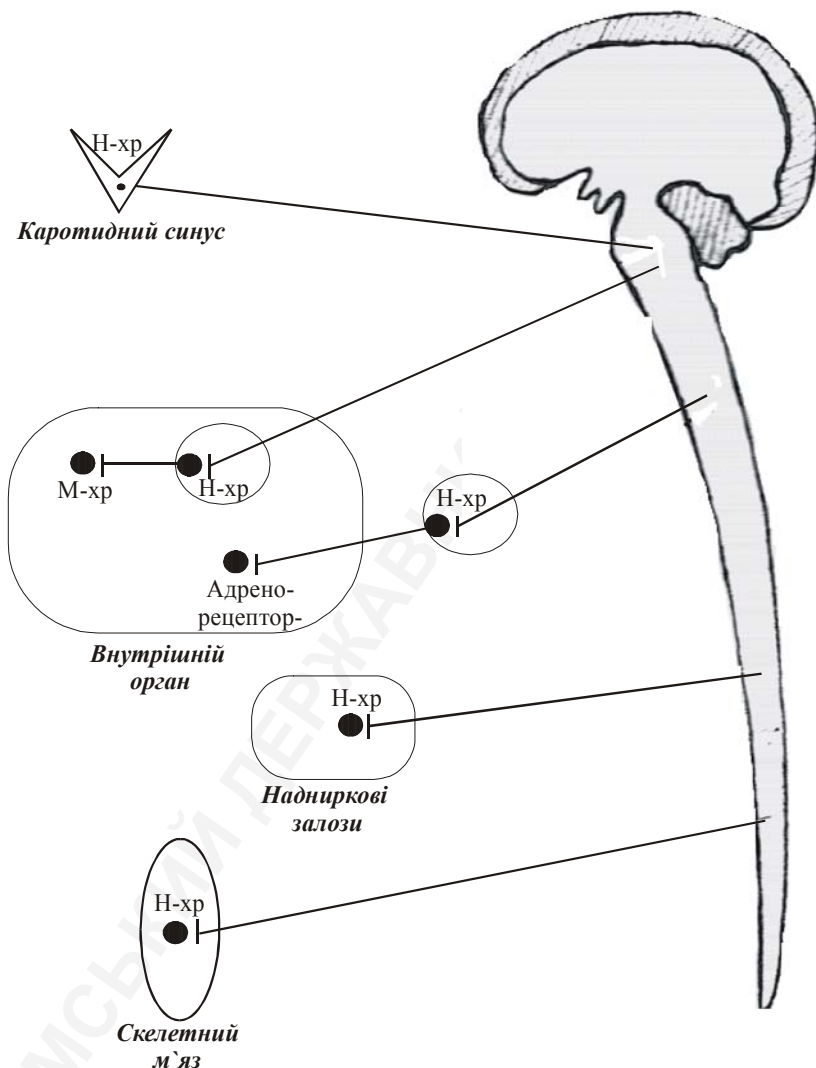


Рисунок 1

Усі відцентрові нерви поділяють на два типи. Нерви, які іннервують скелетну мускулатуру, називають соматичними. Інші відцентрові нерви, що регулюють вегетативні функції організму, називають вегетативними.

Вегетативні нерви, у свою чергу, поділяють на симпатичні та парасимпатичні, які відрізняються один від одного анатомічними (місця виходу із ЦНС, розміщення гангліїв) і фізіологічними особливостями.

Особливо важливою є різниця фізіологічної функції парасимпатичних і симпатичних нервів. Як відомо, відносно багатьох органів вони є антагоністами, які створюють в іннервованому органі динамічну рівновагу.

Вегетативні нерви розділяють на холінергічні (імпульси з яких передаються за допомогою ацетилхоліну) і адренергічні (імпульси передаються за допомогою норадреналіну). Тому постгангліонарні волокна всіх парасимпатичних нервів відносять до холінергічних, а більшість постгангліонарних симпатичних волокон, за винятком тих, що іннервують потові залози й мускулатуру судин скелетних м'язів, - до адренергічних.

Передача імпульсів із рухових нервів на скелетні м'язи здійснюється за участю ацетилхоліну і, таким чином, рухові волокна є холінергічними.

В той самий час усі прегангліонарні волокна (і парасимпатичні, і симпатичні) є холінергічними, оскільки з їх закінчень вивільняється ацетилхолін (як виняток потові залози, частина гладеньких м'язів судин скелетної мускулатури одержують симпатичну іннервацію, але медіатором для них є ацетилхолін).

Для розуміння і засвоєння дії лікарських засобів на передачу цих імпульсів необхідно пам'ятати, як впливають симпатичні та парасимпатичні нерви на функцію органів, що має велике значення для фармакології.

Таблиця 1 - Ефекти подразнення симпатичних та парасимпатичних нервів

Органи, їх функції	Подразнення симпатичних нервів	Подразнення парасимпатичних нервів
Серце: частота; сила скорочень; збудливість; провідність	Посилення Посилення Посилення Посилення	Сповільнення Послаблення Послаблення Сповільнення
Судини	Переважно спазм	Не змінюють свій тонус, або розширюються
Гладенькі м'язи: бронхів; шлунково-кишкового тракту	Розслаблення Зниження тонусу (скорочення сфінктерів)	Скорочення Підвищення тонусу (але розслаблення сфінктерів)
Тонус жовчного міхура	Розслаблення	Скорочення

Сечовий міхур	Розслаблення	Скорочення
Секреція залоз шлунково-кишкового тракту (слинні залози)	Знижується (в`язка слина)	Підвищується (рідка слина)
Око	Розширення зіниці (дальнє бачення)	Звуження зіниці (ближнє бачення)

Важливо розглянути іннервацію мозкового шару надниркових залоз. Ембріологічно мозковий шар надниркових залоз має спільне походження із симпатичними гангліями. Однак його клітини замість функції проведення збудження набули здатності виробляти гормон адреналін.

Симпатичні волокна, які іннервують мозковий шар надниркових залоз, належать, таким чином, не до пост-, а до прегангліонарних і відповідно до загального правила є холінергічними.

Аналогічно до нервів класифікуються і рецептори постсинаптичної мембрани. Рецептори, які взаємодіють з ацетилхоліном, називають холінорецепторами, з норадреналіном - адренорецепторами.

Холінорецептори містяться у всіх клітинах, до яких підходять холінергічні нерви, а саме:

- у всіх гангліях, а значить, і в надниркових залозах;
- у клітинах органів, які одержують постгангліонарну парасимпатичну іннервацію (серце, бронхи, ШКТ, око і т.д.);
- у попереочносмугастих м`язях;
- у клітинах каротидного клубочка (це утворення являє собою видозмінений ганглій, який сприймає зміни хімічного складу крові і надсилає інформацію у дихальний і судиноруховий центри;
- у ЦНС.

Адренорецептори містяться у мембрані клітин внутрішніх органів, які отримують постгангліонарну симпатичну іннервацію, за винятком потових залоз, матки і судин скелетних м`язів, які містять холінорецептори, також адренорецептори є в ЦНС.

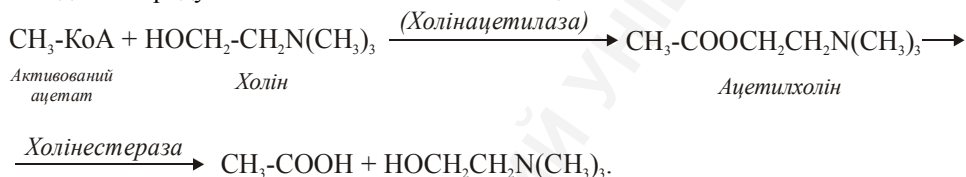
Засоби, які поліпшують синаптичну передачу, тобто імітують дію медіатора, прийнято називати міметиками. Розрізняють холіноміметики (засоби, які імітують дію ацетилхоліну) і адреноміметики (засоби, які імітують дію норадреналіну).

Засоби, які пригнічують функцію синапсів, називають літиками (блокаторами). Розрізняють відповідно холіно- і адренолітики (точніше - блокатори).

1.2 ФІЗІОЛОГІЯ СИНАПТИЧНОЇ ПЕРЕДАЧІ В ХОЛІНЕРГІЧНИХ СИНАПСАХ

Щоб вивчити препарати, які діють на передачу імпульсів у холінергічних синапсах, необхідно ознайомитися з функціонуванням холінергічних нервів. З цієї метою розглянемо етапи передачі збудження в холінергічних синапсах.

Синтез медіатора здійснюється у закінченнях холінергічних нервів. Вихідними продуктами є холін і активований ацетат:



По'єднання цих продуктів у молекулу ацетилхоліну забезпечується спеціальним ферментом холінацетилазою, який локалізований в основному у міхурчиках, що містяться у цитоплазмі нервового закінчення. Необхідними умовами є надходження холіну й глюкози. Із глюкози утворюються АТФ і ацетат у процесі обміну глюкози. У мітохондріях утворюється ацетил-коензим А. Синтезований ацетилхолін розподіляється в трьох пулах:

- зв'язаний пул, який непридатний до негайної мобілізації;
- слабозв'язаний пул, який здатний вивільнятися при роботі;
- "гарячий" пул, який придатний для негайного вивільнення у синаптичну щілину.

Пресинаптична мембрана має близько 200-300 дифузійних каналів для ацетилхоліну. При надходженні імпульсу відбувається виділення іонів кальцію, які спричиняють скорочення везикул і викид медіатора.

Взаємодія ацетилхоліну з рецепторами обумовлена їх фізико-хімічною спорідненістю. Холінорецептори вдалося ізолювати з мембран у чистому вигляді. Виявилося, що ці рецептори неоднорідні, мають певні конформаційні відмінності, які не є суттєвими для ацетилхоліну, але важливі для взаємодії рецепторів з лікарськими засобами.

Одні холінорецептори можуть вибірково збуджуватися мускарином (отрутою з мухомора) і настільки ж селективно блокуватися алкалоїдом атропіном. Вони отримали назву мускариночутливих або скорочено -

M-холінорецепторів. В інших органах рецептори постсинаптичної мембрани вибірково збуджуються малими дозами алкалоїду тютюну - нікотину і блокуються його великими дозами. Відповідно холінорецептори у цих синапсах мають назву нікотиночутливих, або скорочено - Н-холінорецепторів (Дейл, С.В. Анічков).

На сьогодні виявлено кілька різновидів M-холінорецепторів: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 і M_5 .

Найбільш вивчені і важливі: M_1 , M_2 , M_3 .

Виділені різновиди Н-холінорецепторів: N_n і N_m . Кожний підтип має свою локалізацію не тільки в органах, але і в синапсі, та виконує свою строго специфічну функцію.

Таблиця 2 - Локалізація та функціональне значення M-холінорецепторів

Тип і підтип рецепторів	Локалізація	Реакція при активації
M_3 постсинаптичні	Закінчення постгангліонарних парасимпатичних волокон у гладеньких м'язах ШКТ, сечового тракту, бронхів, ока; в екскреторних залозах (слинних, носоглоткових, бронхіальних, шлунка, кишечника). Закінчення постгангліонарних симпатичних волокон у потових залозах	Скорочення Підвищення секреції Підвищення секреції
M_2 постсинаптичні	Закінчення постгангліонарних парасимпатичних волокон у серці	Зниження автоматизму (брадикардія), сповільнення провідності, послаблення скоротливості передсердь
M_2 пресинаптичні	Пресинаптична мембрана закінчень парасимпатичних і симпатичних нервів	Гальмування викиду медіатора (ацетилхоліну і норадреналіну)
M_1 позасинаптичні	1 Мембрани клітин парасимпатичних і симпатичних гангліїв -	Повільна деполаризація гангліонарних нейронів.

	рецептори з модулюючою функцією. 2 Ендотеліальні клітини судин, переважно скелетних м'язів, шкіри, підшкірного шару	Секреція ендотеліального релаксуючого фактора і розширення судин
M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄ , M ₅	У ЦНС (підкоркові структури, ретикулярна формація, кора та ін.)	Різна реакція

Таблиця 3 - Локалізація та функціональне значення Н-холінорецепторів

Тип та підтип	Локалізація	Реакція при активації
H _n нейрональні	1 Клітини симпатичних і парасимпатичних гангліїв (на постсинаптичній мембрані). 2 Хромафінні клітини мозкового шару надниркових залоз. 3 Хеморецептори каротидного клубочка, дуги аорти, коронарних артерій (аферентні нерви). 4 Пресинаптична мембрана закінчень парасимпатичних нервів (малозначущі). 5 ЦНС (кора, продовгуватий, спинний мозок, нейрогіпофіз та ін.)	Деполаризація і збудження гангліїв. Секреція адреналіну та норадреналіну. Рефлекторна стимуляція продовгуватого мозку (включаючи вагус). Посилення викиду ацетилхоліну. Активація функцій
H _m постсинаптичні (м'язові)	Поперечносмугасті м'язи (скелетні, дихальні, голосових зв'язок та ін.)	Деполаризація мембран і скорочення

Взаємодія ацетилхоліну і холінергічних засобів із холінорецепторами запускає різні механізми внутрішньоклітинної передачі сигналу.

M-холінорецептори входять до складної рецепторної системи, що містить такі елементи:

- поверхневу частину рецептора, що розпізнає медіатор;
- G-білок, розміщений на внутрішній поверхні мембрани;
- ферменти (аденілатциклаза або фосфорилаза С) або іонні канали мембрани.

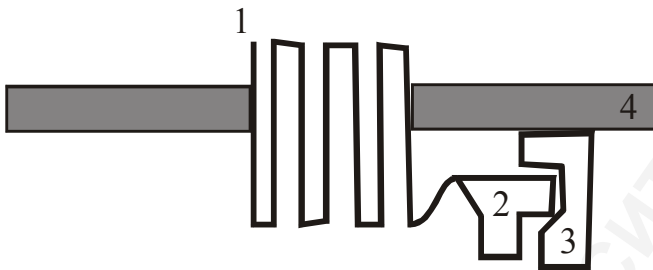


Рисунок 2

1- поверхнева частина рецептора, яка розпізнає ацетилхолін; являє собою ділянки довгого поліпептидного ланцюга, що виступають над поверхнею мембрани і пронизують її, ніби серпантин, 7 разів;

2 - G-білки; це численна група білків, серед яких виділяють G_i (що інгібують аденілатциклазу), G_s (що стимулюють аденілатциклазу), G_q (що активують фосфоліпазу), G_o (відкриті іонні канали) та інші;

3 - мембранний фермент або іонний канал;

4 - клітинна мембрана

Передача сигналу через M-холінорецептор на розміщені всередині клітини ефектори (ферменти) здійснюється в кілька етапів:

- ацетилхолін взаємодіє з поверхневою частиною рецептора;
- рецептор активує G-білок;
- G-білок змінює функціональну активність мембранного ферменту або іонного каналу.

Через M_3 - і M_1 -холінорецептори, які спряжені з G_q -білками, ацетилхолін активує фосфоліпазу C; а через M_2 -холінорецептори, які спряжені з G_i -білком, - пригнічує аденілатциклазу і одночасно через G_o -білок активує калієві канали (посилений вихід калію з клітини спричиняє гіперполяризацію мембрани, що призводить до зниження збудливості клітини).

Потім до процесу залучаються вторинні внутрішньоклітинні посередники, такі, як: інозитолтрифосфат (ІТФ), діацилгліцерол (ДАГ), іони кальцію Ca^{2+} , циклічний АМФ (активність останнього через M_2 -холінорецептори знижується).

Вторинні посередники переводять в активний стан відповідні ферменти - протеїнкінази. Ті, у свою чергу, контролюють активність ряду внутрішньоклітинних ферментів і білків.

H-холінорецептори утворені кількома поліпептидними субодинамиціями (2 альфа-, 1 бета-, 1 гамма- і 1 дельта-субодинамиці). Кожний ланцюг перетинає

мембрану 4 рази. Ці субодиниці утворюють полімер, в центрі якого розміщений натрієвий канал.

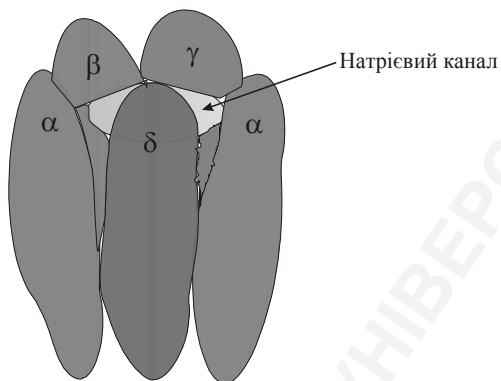


Рисунок 3

Для розуміння механізму спряження Н-холінорецепторів із функціями клітин необхідно знати, що в стані спокою мембрана має позитивний заряд на зовнішньому боці мембрани і негативний - на внутрішньому. Заряд обумовлений різницею в розподілі катіонів: концентрація іонів K^+ всередині клітини більша, ніж у середовищі, яке оточує клітину. А концентрація іонів натрію - навпаки. Іони натрію тягнуть за собою аніони, які скупчуються біля внутрішньої поверхні мембрани й обумовлюють її негативний заряд.

Молекула ацетилхоліну зв'язується з двома альфа-субодиницями Н-холінорецептора, при цьому відкривається натрієвий канал. Іони натрію починають рухатися за градієнтом концентрації із зовнішнього середовища всередину клітини, що спричиняє деполяризацію мембрани й виникнення потенціалу дії. Іони калію поступово виходять назовні. При досягненні критичного рівня виникає швидка деполяризація, до процесу залучаються натрієві канали сусідніх ділянок мембрани, виникає потенціал, який розповсюджується у вигляді хвилі збудження по нервовій клітині. У поперечносмугастих м'язах потенціал дії викликає активацію Ca^{2+} -каналів, що супроводжується виходом іонів кальцію в цитоплазму із внутрішньоклітинних структур. Виникає взаємодія актину з міозином. Слід зазначити, що N_n - і N_m -рецептори мають тонкі відмінності в структурі.

Взаємодія ацетилхоліну з холінорецепторами дуже короткочасна (близько 2 мс). У холінергічних синапсах у пре- і постсинаптичних мембранах є специфічний фермент - ацетилхолінестераза (АХЕ), який здатний прискорювати гідроліз ацетилхоліну в мільйони разів. Фермент має активний центр із високою спорідненістю до ацетилхоліну. АХЕ розщеплює медіатор на холін і ацетат. Стан клітини повертається до вихідного рівня. Відбувається реполяризація мембрани. До роботи залучається Na^+, K^+ -насос, який

забезпечує видалення з клітини натрію й надходження калію. Відновлюється потенціал спокою.

У крові є інший різновид ферменту - несправжня холінестераза, яка синтезується в печінці й гідролізує різні ефіри, в тому числі й ліки (новокаїн, дитилін та інші). Цей фермент менш специфічний, він повільно інактивує ацетилхолін.

Лікарські засоби, що впливають на передачу імпульсів у холінергічних синапсах, залежно від спрямованості своєї дії поділяють на:

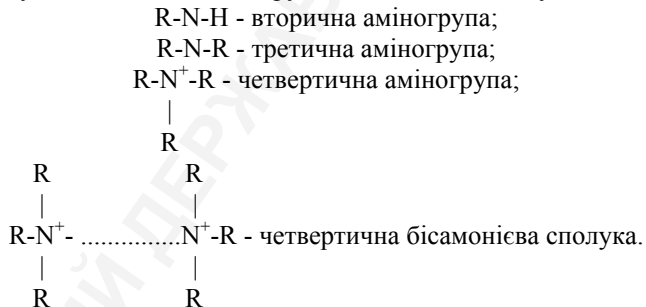
- холіноміметики;
- холіноблокатори.

Усередині кожної групи виділяють:

Холіноміметики: М- та Н-холіноміметики, М-холіноміметики, Н-холіноміметики. Холіноблокатори: М-холіноблокатори, Н-холіноблокатори, М- та Н-холіноблокатори.

Крім прямої взаємодії з холінорецепторами, певні засоби можуть блокувати фермент, що гідролізує ацетилхолін, тим самим посилювати й пролонгувати ефекти медіатору - це антихолінестеразні засоби.

Практично всі лікарські засоби цієї великої і важливої групи є азотовмісними сполуками і більшою або меншою мірою нагадують ацетилхолін. Вони можуть мати в структурі четвертичний або вторичний азот. Нерідко молекула містить дві аміногрупи - бісамонієві сполуки:



Наведені структурні відмінності є досить важливими для розподілу ліків у організмі. Справа в тому, що препарати - вторичні і третичні аміни - лише частково іонізовані при біологічних значеннях рН. Тому за рахунок постійної наявності неіонізованих молекул, що добре розчинні у ліпоїдах, такі сполуки будуть легко всмоктуватися у кишечнику і досить вільно проникати через біологічні бар'єри (гематоенцефалічний, плацентарний та інші). Всі вони мають виражену центральну дію. І навпаки, четвертинні амонієві основи повністю іонізовані і практично не проникають (або дуже погано проникають) через мембрани. Вони майже не всмоктуються в ШКТ, не надходять у мозок і позбавлені центральної дії. Ці обставини слід враховувати при призначенні четвертинних амонієвих основ хворим.

Холінергічні засоби класифікують на такі групи:

1 Засоби, що впливають на М- та Н-холінорецептори:

1.1 М-,Н-холіноміметики:

- ацетилхолін;
- карбохолін.

1.2 М-,Н-холіноблокатори:

- циклодол.

2 Антихолінестеразні засоби:

- фізостигміну саліцилат;
- галантаміну гідробромід;
- прозерин;
- армін.

3 Засоби, що впливають на М-холінорецептори:

3.1 М-холіноміметики:

- пілокарпіну гідрохлорид;
- ацеклідін.

3.2 М-холіноблокатори:

- атропіну сульфат;
- платифіліну гідротартрат;
- скополаміну гідробромід;
- метацин.

4 Засоби, що впливають на Н-холінорецептори:

4.1 Н-холіноміметики:

- цититон;
- лобеліну гідрохлорид.

4.2 Н-холіноблокатори:

4.2.1 Гангліоблокатори:

- бензогексоній;
- пентамін;
- гігроній;
- пірилен;
- арфонад.

4.2.2 Курареподібні засоби (міорелаксанти периферичної дії):

- тубокурарину хлорид;
- панкуронію бромід;
- піпекуронію бромід;
- дитилін.

1.3 ХОЛІНОМІМЕТИКИ НЕВИБІРКОВОЇ ДІЇ

М- та Н-холіноміметичні засоби

До групи холінергічних засобів невибіркової дії, тобто тих, що одночасно збуджують як М-, так і Н-холінорецептори, відносять природний холіноміметик ацетилхолін і стабілізований його препарат карбахолін, а також антихолінестеразні засоби.

Ацетилхолін був синтезований і вивчений фармакологічно (Гант, 1906р.) завдяки до того, як стала відома його медіаторна функція.

Резорбтивна дія ацетилхоліну спостерігається лише при його внутрішньовенному введенні. При прийманні всередину він руйнується швидше, ніж встигає всмоктатися у кров. При підшкірному введенні він діє дуже слабо внаслідок швидкого руйнування в крові. Зате при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну спостерігається надзвичайно виражене, хоч і короточасне збудження холінорецепторів. При цьому переважає збудження М-холінорецепторів, що відповідає збудженню постгангліонарних холінергічних нервів: ритм серця різко гальмується, судини розширюються, кров'яний тиск знижується. Спостерігаються посилення перистальтики, дефекації, мимовільне сечовипускання, слинотеча, потовиділення, звуження зіниць, спазм бронхів. Це все - явища, що спостерігаються при вираженому збудженні парасимпатичних нервів (блукаючих, окоорухових, барабанної струни, тазових нервів), а також симпатичних холінергічних нервів, що іннервують потові залози.

Судинорозширювальна дія ацетилхоліну проявляється відносно більшості судинних ділянок і може бути відтворена у дослідях на ізольованих органах. На відміну від більшості інших ділянок великого кола кровообігу, коронарні судини більшості тварин відповідають на ацетилхолін звуженням відповідно до судинозвужувальної дії блукаючого нерва. Ацетилхолін звужує і коронарні судини ізольованого серця людини. Відомо, що і в людини холінергічні волокна блукаючого нерва є судинозвужувальними відносно коронарних судин.

Н-холінорецептори також збуджуються ацетилхоліном, але чутливість їх до ацетилхоліну, який надходить до них із крові, менша, ніж чутливість М-холінорецепторів. Тому збудження Н-холінорецепторів при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну відступає на задній план. Якщо попередньо ввести речовину, яка блокує М-холінорецептори, наприклад, атропін, то внутрішньовенне введення великих доз ацетилхоліну завдяки дії його на Н-холінорецептори викличе підвищення кров'яного тиску. Це результат збудження Н-холінорецепторів симпатичних гангліїв, а також виходу адреналіну із мозкового шару надниркових залоз. У такій дії ацетилхоліну беруть участь і рефлекси з синокаротидних клубочків, клітини яких мають Н-холінорецептори. Виражене збудження дихання, яке спостерігається при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну, також є рефлексом з синокаротидної зони.

Внутрішньовенне введення ацетилхоліну атропінізованим тваринам викликає підвищення виділення антидіуретичного гормону гіпофіза. Цей ефект - в першу чергу рефлекс з синокаротидних клубочків, а також результат прямої дії ацетилхоліну на Н-холінорецептори самого гіпофіза.

Н-холінорецептори поперечносмугастих м'язів не реагують на внутрішньовенне введення ацетилхоліну. Щоб створити достатню для ефекту

концентрацію, необхідно швидко ввести ацетилхолін безпосередньо у м'язову артерію.

Для отримання реакції на ацетилхолін з боку ЦНС також необхідний безпосередній вплив шляхом введення медіатора в шлуночки мозку.

Внаслідок різнобічної дії і побічних ефектів, а також швидкого і короткочасного її характеру ацетилхолін практично не має терапевтичного застосування. Іноді його використовують для припинення роботи серця під час операцій зі штучним кровообігом, а також вводять внутрішньоартеріально при відмороженнях кінцівок.

Однак ацетилхолін успішно використовується для фармакологічного аналізу. Як лікарські засоби у клініці застосовуються більш чи менш близькі до ацетилхоліну синтетичні складні ефіри холіну, що відрізняються більшою стійкістю.

Серед них як практичний, так і теоретичний інтерес являє карбахолін - хлорид складного ефіру холіну і карбамінової кислоти. Карбахолін відрізняється від ацетилхоліну тільки тим, що метильна група в кислотному залишку замінена аміногрупою. Така незначна відмінність в будові молекул речовини не позначилася на її дії, але різко підвищила стійкість препарату при зберіганні, впливі високої температури тощо.

Особливо цінним виявилось те, що карбахолін не розкладається ацетилхолінестеразою і тому діє в організмі 1-1,5 години.

Карбахолін - типова міметична речовина холінергічної іннервації, що збуджує М- та Н-холінорецептори. Він діє, як ацетилхолін. Але оскільки карбахолін не розкладається ацетилхолінестеразою, він може довго бути в організмі, впливаючи на нього так само, як і подразнення холінергічних нервів. Дуже велике значення має його вплив на травну систему. Секреція слинних залоз різко посилюється через 3-5 хвилин. Кількість секрету швидко збільшується у 6-16 разів і на цьому рівні триває близько 30-40 хвилин. Слина під впливом карбахоліну стає більш рідкою, кількість ферментів у ній дещо зменшується. Кількість шлункового соку також збільшується в декілька разів протягом 30-70 хвилин. Прийнято вважати, що на секрецію залоз кишечника карбахолін впливає так само, як і на секрецію залоз шлунка.

Моторна функція шлунка і кишечника під впливом малих доз карбахоліну зростає досить закономірно: одночасно з цим прискорюється евакуація вмісту. На відміну від цього, від великих доз препарату сильно підвищується тонус мускулатури шлунка і кишечника, скорочення їх стають різкими і сильними. В цих випадках спостерігаються хворобливі спазми кишечника. Слід завжди пам'ятати, що за необхідності дію карбахоліну можна швидко зняти атропіном.

Поряд зі змінами у шлунково-кишковому тракті під впливом карбахоліну спостерігається посилення скорочень матки. Збільшення сили маткових скорочень під впливом карбахоліну може бути настільки сильним, що викличе аборт, особливо у другій половині вагітності.

Кров'яний тиск при введенні карбахоліну знижується внаслідок розширення дрібних судин і капілярів, але цей ефект у 2-3 рази слабкіший, ніж при введенні ацетилхоліну. Скорочення серця уповільнюються тільки в перший період після введення препарату, а потім частота скорочень відновлюється. Крім цього, на фоні дії карбахоліну виникає ряд інших симптомів. Важливо пам'ятати, що резорбтивна дія карбахоліну проявляється за типом збудження парасимпатичних нервів.

Але яка ж практична цінність карбахоліну як препарату резорбтивної дії?

Дія карбахоліну, як впливає із вищевикладеного, досить різнобічна. Саме ця особливість перешкоджає широкому застосуванню його в клініці, оскільки поряд з позитивними ефектами, спостерігається маса побічних явищ. Так, наприклад, у хворого необхідно знизити кров'яний тиск, а разом з цим розвиваються слинотеча, потовиділення, посилення перистальтики кишечника, що зовсім не передбачається лікарем.

Застосування карбахоліну як гіпотензивного засобу має й інші особливості. Справа в тому, що карбахолін, як і ацетилхолін, викликає звуження коронарних судин.

Все вищесказане значно знецінює карбахолін як засіб резорбтивної дії, і з цієї метою практично не застосовується.

Однак є ще орган, стан якого різко змінюється при місцевому застосуванні карбахоліну. Це око. Коли розчин карбахоліну закапати у кон'юнктивальний мішок, речовина легко проникає у внутрішнє середовище ока і лише невелика частина її потрапляє у велике коло кровообігу. Завдяки цьому ефекти карбахоліну обмежуються лише дією його на око.

Збуджуючи холінорецептори кругового м'яза райдужки, карбахолін звукує зіницю. Збуджуючи холінорецептори циліарного м'яза, препарат викликає його скорочення і спазм аккомодатії, а обидва впливи, разом взяті, обумовлюють покращання відтоку внутрішньоочної рідини і зниження внутрішньоочного тиску. Звичайно цю дію пояснюють тим, що при звуженні зіниці і зменшенні кривини кришталика потоньшується райдужка, розширюються розміщені у кутку передньої камери ока лімфатичні щілини шоломів канал і фонтанний простір). Цей дуже важливий для клініки ефект - зниження внутрішньоочного тиску - використовується для лікування глаукоми - захворювання, яке характеризується високим внутрішньоочним тиском і часто спричиняє втрату зору.

Від стану циліарного м'яза залежить кривина кришталика. В стані спокою м'яза цинова зв'язка натягнута, кришталик плоский і зір встановлюється на дальню точку бачення. При скороченні циліарного м'яза напруження цинової зв'язки зменшується і кришталик, завдяки своїй еластичності, набуває більш випуклої форми, тобто зір пристосовується до бачення близьких предметів (акомодатія). Циліарний м'яз, як і круговий м'яз райдужки, іннервується постгангліонарними холінергічними волокнами окорухового нерва. Тому речовини, що збуджують М-холінорецептори, разом зі звуженням зіниці

викликають скорочення циліарного м'яза, в результаті чого і настає так званий "спазм акомодатції".

Вплив карбахоліну на око - найважливіша, з практичної точки зору, особливість його фармакодинаміки. Застосування карбахоліну в клінічній практиці обмежене. Навіть при глаукомі його застосовують рідко через високу небезпеку всмоктування через кон'юнктиву і виникнення тяжкого отруєння. Отруєння карбахоліном проявляється яскравими симптомами збудження холінорецепторів виконавчих органів: різке зниження частоти серцевих скорочень, гіпотонія, потовиділення, слинотеча, пронос, міоз.

Лікування отруєння повинно зводитися до припинення дії карбахоліну на М- та Н-холінорецептори. Цього можна досягти, якщо ввести в організм засоби, які блокують М- та Н-холінорецептори, зв'язують їх і витісняють із зв'язку карбахолін. До таких засобів відносять М-холінолітик атропін. Вводять також засоби із групи Н-холіноблокаторів (з метою припинення впливу карбахоліну на вегетативні ганглії, надниркові залози, каротидний синус).

Антихолінестеразні засоби

Як впливає із назви цієї групи, механізм дії препаратів полягає в блокаді холінестерази (справжньої і несправжньої) - ферменту, що руйнує ацетилхолін. У результаті такої дії відбувається накопичення ацетилхоліну - медіатора у ділянці холінергічних синапсів. Внаслідок цього відбувається збудження М- та Н- холінорецепторів. Однак при резорбтивній дії антихолінестеразних засобів збудження розповсюджується на периферичні М-холінорецептори. Тому перші симптоми дії антихолінестеразних засобів в основному збігаються з дією М-холіноміметиків (нагадують ефекти збудження парасимпатичної нервової системи).

Ефекти антихолінестеразних засобів:

- зуження зіниць;
- слинотеча;
- зуження бронхів;
- зниження частоти серцевих скорочень, яке змінюється тахікардією;
- посилення перистальтики кишечника, яке переходить у спазм;
- зниження АТ, яке змінюється його підвищенням;
- посилення скорочень матки;
- підвищення тонусу сечового міхура.

У деяких випадках ця картина відрізняється від ефектів М-холіноміметиків: після сповільнення серцевого ритму спостерігається його підвищення і після зниження АТ - пресорний ефект. Це пояснюється накопиченням ацетилхоліну не тільки в ділянці М-холінорецепторів, але і в ділянці Н-холінорецепторів (а саме в холінергічних синапсах симпатичних гангліїв і мозковому шарі надниркових залоз). Накопичення ацетилхоліну в ділянці Н-холінорецепторів поперечнозмугастих м'язів пояснює дію антихолінестеразних засобів на нервово-м'язові синапси: в малих дозах вони

полегшують передачу імпульсів у цих синапсах, а у великих викликають м'язові спазми, а потім і блокаду нервово-м'язових синапсів.

На сьогодні накопичилось немало даних на користь того, що антихолінестеразні засоби, поряд з блокадою ферменту, можуть вступати у зв'язок безпосередньо з холінорецепторами і при цьому збуджувати їх. Пряме збудження холінорецепторів відіграє другорядну роль в дії антихолінестеразних засобів.

Відомо, що за структурою і властивостями активні центри холінестерази дуже нагадують холінорецептори. І це зрозуміло, оскільки холінестераза і рецептори еволюційно пристосувалися до реакції з однією і тією самою речовиною - ацетилхоліном.

Фермент холінестераза має два активних центри: аніонний і естеразний. Антихолінестеразний препарат може взаємодіяти з обома або з одним будь-яким центром. На прикладі взаємодії прозерину з холінестеразою можна говорити про блокаду обох центрів. Катіонна головка (четвертичний азот) прозерину електростатично притягується до аніонного пункту ферменту, і це визначає орієнтацію молекули прозерину відносно молекули холінестерази, а в ділянці ефірного зв'язку прозерину відбувається взаємодія з естеразним пунктом ферменту.

У результаті цього холінестераза ацетилюється. Крім того, взаємодія антихолінестеразного препарату може відбуватися тільки з аніонним пунктом (наприклад, едрфоній).

Сила фіксації антихолінестеразних засобів з ферментом неоднакова: одні з них зворотно зв'язуються з холінестеразою, і через кілька годин активність ферменту відновлюється повністю, інші незворотно блокують холінестеразу (активність ферменту при цьому відновлюється в основному за рахунок синтезу вкрай повільно - протягом 2-4 тижнів і більше).

Антихолінестеразні засоби класифікують на такі групи:

1 Антихолінестеразні засоби зворотної дії:

- фізостигмін;
- прозерин;
- галантамін;
- оксазил;
- піридостигмін;
- дистигмін.

2 Антихолінестеразні засоби незворотної дії:

- армін.

До засобів незворотної дії можна віднести фосфорорганічні сполуки (ФОС) - численні високоефективні інсектициди: карбофос, хлорофос, дихлофос; а також бойові отруйні засоби, які належать до засобів хімічного нападу: зорин, зоман, Ві-гази.

Антихолінестеразні засоби зворотної дії значно частіше використовуються в медицині.

Фізостигмін і галантамін добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр і є препаратами вибору в терапії уражень ЦНС (травми, інсульти, поліомієліт та ін.). Вони призначаються, коли гострі прояви ураження ліквідовані, але мають місце залишкові явища, які значною мірою зумовлені стійким гальмуванням у ЦНС. Антихолінестеразні засоби стабілізують медіатор, і синаптична передача покращується, послаблюються гальмівні явища.

Фізостигмін - алкалоїд калабарських бобів, насіння африканської рослини фізостигма вененоза. Калабарські, або інакше судилищні боби, застосовувалися туземцями для так званого "суду божого", згідно з яким звинувачуваному давали токсичну кількість цих бобів, і якщо отруєння викликало смерть, то вважалося, що це божа вказівка на його вину, вудужання ж вважалося виправданням. Судилищні боби були привезені до Європи в 40-х роках XIX століття із Нігерії (порт Калабара). А в 60-ті роки із них був виділений у чистому вигляді алкалоїд, який отримав дві назви - фізостигмін і езерин. Остання назва походить від слова "езера", яким африканці називали калабарські боби.

Ефект препарату не проявляється після руйнування гангліїв і ЦНС, а за наявності хоча б слабкої імпульсації, яка надходить по холінергічних нервах, ефект цих імпульсів під дією фізостигміну різко посилюється.

Другий алкалоїд - галантамін, був виділений вперше фітохіміками ВНДХФІ в 1951 році із підсніжника Галантус (Воронова), антихолінестеразні властивості його були виявлені М.Д. Машковським (1951-1955рр). Дещо пізніше болгарськими фітохіміками був виділений алкалоїд, який одержав назву "нівалін". При детальному вивченні виявилось, що нівалін ідентичний до галантаміну.

Дія галантаміну детально була вивчена Д.С.Полковим у відділі фармакології ІЕМ АМН СРСР.

Сьогодні велика кількість амінів, які мають антихолінестеразну дію, одержана синтетичним шляхом.

Із цих сполук найбільше значення має прозерин. Будучи четвертичною основою, прозерин відрізняється від фізостигміну і галантаміну тим, що гірше проникає через гематоенцефалічний бар'єр і має слабку центральну дію, але викликає виражений ефект на периферії. Тривалість дії прозерину близько 4 годин.

Антихолінестеразні засоби зворотної дії застосовуються у клінічній практиці при патологічних станах, для усунення яких необхідно підвищити холінергічні впливи на відповідні органи та системи організму.

1 Глаукома. Антихолінестеразні препарати застосовують місцево у вигляді очних крапель та очних мазей. Фізостигмін у вигляді 0,25%-1% розчину викликає виражене зниження внутрішньоочного тиску, його частіше застосовують при гострій глаукомі та у випадках, коли пілокарпін не достатньо ефективний. При глаукомі можна застосовувати армін (0,01% очні краплі). Описаний у підручнику Д.О. Харкевича (1993р.) фосфакол сьогодні

не входить до номенклатури лікарських засобів. Для лікування глаукоми не можна застосовувати галантамін, оскільки він викликає набряк кон'юнктиви, пов'язаний з його вираженою подразнювальною дією.

2 Атонія кишечника (частіше після операцій у черевній порожнині) і сечового міхура. Зазвичай застосовують прозерин, який вводять під шкіру (по 0,25-0,3 мл 0,5% розчину через 30-60 хвилин) до появи перистальтики. Якщо дозволяє стан хворого, прозерин можна призначати всередину у таблетках 2-3 рази в день. Для тривалого лікування у таких випадках перевагу віддають препарату тривалої дії дистигміну (його вводять внутрішньом'язово, а також призначають всередину 1 раз на добу або 1 раз у 2-3 дні).

3 Залишкові явища м'язового розслаблення після застосування міорелаксантів антидеполяризувальної дії (тубокурарин та інші) в анестезіологічній практиці. Препаратом вибору в даному випадку вважається прозерин.

4 Периферичні паралічі поперечносмугастої мускулатури, міастенія. Перевагу віддають антихолінестеразним препаратам, які погано проникають до ЦНС, - прозерину, оксазилу, піридостигміну і дистигміну (دوزи та схеми лікування підбираються індивідуально).

5 Залишкові явища після поліомієліту, інсульту, травм ЦНС. При цих захворюваннях з метою покращання і посилення дії компенсаторних механізмів мозку, полегшення холінергічної передачі у зонах стійкого гальмування як препарат вибору застосовується галантамін, який добре проникає через ГЕБ. Вводять його під шкіру в зростаючих дозах, курсами тривалістю до 1 місяця і більше. У клініці нервових хвороб застосовується також фізостигмін. Останніми роками його стали застосовувати для поліпшення стану хворих, які страждають хворобою Альцгеймера, що проявляється послабленням пам'яті, прогресуючим зниженням інтелекту та іншими характерними симптомами. Але численні побічні ефекти препарату часто обмежують його застосування.

Протипоказані антихолінестеразні засоби при бронхіальній астмі, органічних захворюваннях серця з порушеннями провідності у міокарді, вагітності.

Антихолінестеразні засоби незворотної дії

Нині ця група препаратів майже не використовується в медичній практиці (крім арміну, який застосовується для лікування глаукоми). Однак кількість таких засобів досить велика. Це зумовлено в першу чергу тим, що серед незворотних інгібіторів ацетилхолінестерази є велика кількість високоефективних інсектицидів (хлорофос, дихлофос, карбофос та ін.), а також бойових отруйних речовин (табун, зарин, зоман, VІ-гази та інші). Більшість препаратів цієї групи є фосфорорганічними сполуками, також часто містять в молекулі сірку або фтор. Бойові отруйні засоби займають провідне місце серед засобів хімічного нападу. Їх розробка, накопичення і використання заборонені Міжнародною конвенцією. Однак ліквідація величезних запасів

ФОВ, яка передбачена конвенцією, потребує значних витрат і часу. В її ході не виключена можливість випадкового отруєння персоналу.

Картина отруєння антихолінестеразними засобами незворотної дії дуже характерна. У міру того як препарат, що потрапив до організму інгаляційним шляхом, через шкіру або кишечник, надходить до загального кровотоку, симптоми отруєння наростають в такому порядку. Спочатку з'являються міоз, саливація, прогресуюче утруднення дихання, яке пов'язане з бронхоспазмом. Короткочасне гальмування ЦНС змінюється нападами виражених судом. Оскільки судоми поширюються на дихальну мускулатуру, то погіршується зовнішнє дихання. З накопиченням енергії в ЦНС знову виникає напад судом і т.д. Початкове підвищення АТ змінюється гострою гіпотонією, яка сприяє поглибленню кисневого голодування. В результаті збудження холінорецепторів шлунково-кишкового тракту виникають спастичні болі у животі, блювання, пронос. Смерть, як правило, пов'язана з раптовим припиненням дихання. Залежно від тяжкості отруєння вона може настати через кілька хвилин або годин (до доби).

Перша допомога полягає в терміновому введенні атропіну або спеціальних антидотів, проведенні симптоматичної терапії.

У 1951 році Вільсон показав, що незворотність інгібування холінестерази при отруєнні ФОС не є абсолютною. Повільний гідроліз ФОС проходить під впливом води. Прискорити реакцію можна за допомогою засобів, які містять в молекулі оксиму групу $-N=N-OH$. Механізм відновлення ферментативної активності холінестерази полягає в зв'язуванні реактивуєчого агента із залишком ФОС і відриві останнього від молекули ферменту. Однак "отруєний" ензим може дуже швидко "старіти" і тоді неможливо його реактивувати. В зв'язку з цим застосування реактиваторів повинно проводитися якомога раніше з моменту отруєння. Як реактиватори використовують дипіроксим і ізонітрозин. Дипіроксим є четвертичною амонієвою сполукою і в зв'язку з цим погано проникає до ЦНС. А третичний амін ізонітрозин добре проникає до ЦНС. Призначають реактиватори парентерально. За необхідності вводять їх кілька разів. Оскільки при отруєнні ФОС реактиватори відновлюють тільки частину ацетилхолінестерази і дія їх недостатньо швидка, необхідне комбіноване застосування реактиваторів холінестерази і М-холіноблокаторів.

1.4 ЗАСОБИ, ЩО ЗБУДЖУЮТЬ М-ХОЛІНОРЕЦЕПТОРИ

М-холіноміметиками називаються речовини, які вибірково збуджують М-холінорецептори. М-холінорецептори, як було зазначено вище, містяться у мембрані тих клітин, до яких підходять постгангліонарні парасимпатичні волокна:

- у всіх органах, що мають парасимпатичну іннервацію;

- у потових залозах і гладеньких м'язах судин скелетних м'язів, що мають симпатичну, але холінергічну іннервацію;
- у ЦНС (ретикулярна формація стовбура мозку, нова кора, лімбічна система і гіпокамп та інші).

Оскільки М-холінорецептори належать ефекторним клітинам, то при перерізаннях і дегенерації нерва дія М-холіноміметичних препаратів зберігається, і навіть посилюється. Інтимний механізм дії М-холіноміметиків полягає в тому, що при взаємодії їх з М-холінорецептором вони викликають ті самі зрушення, що і ацетилхолін. Відбувається підвищення проникності мембран для іонів натрію, які надходять всередину клітини, викликаючи деполяризацію мембрани. Це спричиняє виникнення потенціалу дії, тобто обумовлює підвищення функції клітини.

М-холіноміметики за реакцією на них організму дуже нагадують антихолінергічні засоби і М-, Н-холіноміметики невибіркової дії. Різниця в тому, що для останніх груп препаратів парасимпатична дія є переважною, а для М-холіноміметиків - єдиною.

До М-холіноміметиків належить мускарин. Однак він не має практичного застосування і використовується тільки в токсикологічних дослідженнях.

До лікарських препаратів цієї групи відносять:

- пілокарпін;
- ацеклідін;
- бензамон.

Ці засоби збуджують М-холінорецептори всіх типів: М₁-, М₂-, М₃-холінорецептори.

М-холіноміметики чинять різнобічний вплив на органи та системи організму.

Оскільки кардіальні гілки вагуса іннервують в основному синусний і атріовентрикулярний вузли серця (м'язи шлуночків парасимпатичної іннервації не мають), дія М-холіноміметиків спрямована на функцію саме цих відділів провідної системи. Частота розрядів у синусному вузлі, від якого залежить ритм, зменшується пропорційно силі подразнення М₂-холінорецепторів. Внаслідок брадикардії, яка може бути різкою, знижуються артеріальний тиск і хвилинний об'єм серця (серцевий відток). При внутрішньовенному введенні М-холіноміметиків можливе раптове припинення роботи серця. З цієї причини призначення М-холіноміметиків у вену не практикується. Імітація препаратами вагусної дії супроводжується типовими зрушеннями в обміні речовин у міокарді. Спостерігається зниження споживання кисню, зниження утилізації глюкози, молочної, пірвіноградної і жирних кислот крові, збільшується синтез глікогену і так далі.

Збуджуючи М₂-холінорецептори провідної системи серця, препарати цієї групи знижують не тільки її автоматизм, але і провідність. Ця особливість їхньої дії раніше і сильніше проявляється на функції атріовентрикулярного вузла, де проведення імпульсів найбільш низьке. Під впливом М-

холіноміметиків, особливо якщо мають місце дефекти проведення, може виникнути атріовентрикулярний блок різного ступеня.

Парасимпатична система іннервує судинорозширювальними волокнами тільки судини серця, мозку та статевих органів. Розширення цих невеликих за обсягом судинних ділянок не впливає на артеріальний тиск. Однак введення М-холіноміметиків, особливо у вену, звичайно супроводжується гіпотонією за рахунок:

- сповільнення роботи серця;
- збудження М-холінорецепторів судин скелетних м'язів, які мають судинорозширювальні симпатичні волокна холінергічної природи;
- активації потових залоз, також іннервованих симпатичними холінергічними волокнами.

В умовах секреторної активності потові залози виділяють у навколишнє середовище особливий протеолітичний фермент (калікреїн), під впливом якого із білків інтерстиціальної рідини утворюється поліпептид з можливою судинорозширювальною дією - брадикінін. Розширюючи артеріоли і капіляри підшкірної клітковини і шкіри, брадикінін збільшує ємність цього досить значного судинного депо.

Серед інших особливостей фармакодинаміки М-холіноміметиків слід відзначити вплив їх на бронхи і шлунково-кишковий тракт. Звужуючи бронхи і підвищуючи секрецію бронхіальних залоз, вони можуть викликати напад задухи, особливо у хворих на бронхіальну астму. Зважаючи на це, дія М-холіноміметиків завжди несприятлива.

Практичний інтерес являє собою вплив препаратів на моторику кишечника і сечового міхура. У повній відповідності до функції парасимпатичної іннервації М-холіноміметики підвищують тонус і збуджують перистальтику кишечника (переважно тонкого), розслабляючи одночасно сфінктери травного каналу. Швидкість переміщення травних мас і газів збільшується, зникають прояви атонії кишечника, метеоризму, затримки дефекації, і навіть явища паралітичної непрохідності кишечника. Ці властивості М-холіноміметиків використовуються у хірургічній практиці так само, як і здатність їх усувати атонію сечового міхура після операцій. Поряд з дією на моторику, М-холіноміметики посилюють секреторну функцію шлунково-кишкового тракту. Підвищується виділення слини, шлункового та кишкового соків.

Найбільший практичний інтерес являє дія М-холіноміметиків на око. Механізм змін полягає у збудженні М-холінорецепторів і скороченні тих внутрішніх м'язів ока, які одержують парасимпатичну іннервацію. Так, за рахунок скорочення кругового м'яза райдужки звужуються зіниці (міоз). Відтік рідини із передньої камери ока покращується завдяки відкриванню фонтанних просторів і шоломового каналу. Відбувається виражене і тривале зниження внутрішньоочного тиску. Скорочення цилиарного м'яза ока супроводжується його потовщенням і зміщенням брівка м'яза (до якого прикріплена цинова зв'язка) ближче до кришталика. Внаслідок розслаблення

цинової зв'язки капсула кришталіка перестає розтягуватися і кришталік через свою еластичність набуває більш випуклої форми. Око встановлюється на близьке бачення (спазм акомодатії). Ця дія М-холіноміметиків прямо протилежна тій, яку спричиняє атропін, що пригнічує М-холінорецептори. Вона має велике терапевтичне значення при глаукомі.

М-холіноміметики стимулюють скорочення матки.

Різнібічний вплив справляють М-холіноміметики і на ЦНС (ретикулярну формацію стовбура мозку, велике і мале лімбічне коло, стріопалідарну систему, неокортекс).

Родоначалник цієї групи мускарин застосовується в експериментальній медицині.

Пілокарпін - алкалоїд із листків тропічної рослини *Pilocarpus jaborandi* - є імпорнтним препаратом. Ацеклідін і бензамон - синтетичні препарати, синтезовані на основі ацетилхоліну.

У дії пілокарпіну на виконавчі органи сильніше проявляється його вплив на функції залоз, ніж на гладеньку мускулатуру. Із всіх М-холіноміметиків він найбільше підвищує секрецію травних, бронхіальних, потових залоз. Стимулює слино- та слъзотечу. За 3-4 години виділяється близько 3 літрів поту, втрата загальної кількості рідини в організмі - 5-6 літрів. Кровоносні судини розширює незначною мірою, майже не сповільнює пульс, а тому артеріальний тиск змінюється мало. Отже, резорбтивна дія пілокарпіну не використовується. Зате в офтальмології - це один із найрозповсюдженіших препаратів для лікування глаукоми (у очних краплях 1-5% розчин).

Бензамон за силою дії поступається пілокарпіну. Він також застосовується тільки в очній практиці для зниження внутрішньоочного тиску.

Ацеклідін сильніше за пілокарпін впливає на зіницю та внутрішньоочний тиск, а також значно підвищує тонус і перистальтику кишечника, матки і сечового міхура. Брадикардію, зниження артеріального тиску і бронхоспазм викликає лише у великих дозах. Тому препарат може застосовуватися при атоніях кишечника, сечового міхура і післяродовій атонії матки. Використовується також в офтальмологічній практиці для лікування глаукоми. Лікування глаукоми цим препаратом може проводитися у вигляді очних крапель, мазей у поєднанні з антихолінестеразними засобами або без них. Найбільш ефективним вважається пілокарпін. Його призначають 2-4 рази на добу в очних краплях у вигляді 1-5% розчину або у очних мазях такої самої концентрації. Недоліком препарату є короткочасність дії, але ця проблема вирішена завдяки створенню очних плівок з пілокарпіном. Плівки закладають за нижнє віко 1 раз на добу (на ніч). Розчинення їх відбувається з відносно постійною швидкістю, при цьому полімерна основа поступово звільняє пілокарпін, що дає досить стабільний ефект. Ацеклідін для лікування глаукоми застосовується у вигляді очних крапель або мазі (на ніч) 2-5% концентрації, дія його більш короткочасна. Обидва препарати можуть викликати відчуття болю в очах і надбрів'ях, подразнення кон'юнктиви.

При атонії кишечника та сечового міхура, паралітичній (!) непрохідності кишечника використовується тільки ацеклідин, який дає менше побічних ефектів. Вводять його під шкіру по 1-2 мл 0,2% розчину, за необхідності введення повторюють 2-3 рази з інтервалами 30-60 хвилин. Він також може використовуватися для лікування атонії матки і маткових кровотеч у післяпологовому періоді.

У рідкісних випадках при гострій нирковій недостатності із схильністю до уремії, коли не можна застосувати діаліз (штучну нирку), може бути використаний пілокарпін. Його вводять під шкіру (10-15 мг), зважаючи на можливі побічні ефекти. Протягом двох годин з потом виділяються 2-3л води, хлорид натрію, азотисті шлаки. Для зняття небажаних реакцій слід мати наготові атропін.

Протипоказані М-холіноміетики при бронхіальній астмі, порушеннях провідності в міокарді, при тяжких органічних захворюваннях серця (перенесені інфаркти, пороки), під час вагітності, при гіперкінезах, епілепсії.

Клінічна картина отруєння мускарином. У людини, яка отруїлася, виникають брадикардія, гіпотензія, утруднене дихання (внаслідок бронхоспазму), посилена хвороблива перистальтика кишечника (чути на відстані), блювання, пронос, підвищене потовиділення, інтенсивна слинотеча, спазм акомодациї (дальні предмети бачить нечітко і у перебільшених розмірах - макропсія), звужуються зіниці. Можливі збудження і судоми. Смерть, як правило, настає внаслідок паралічу дихального центру.

1.5 ЗАСОБИ, ЩО ЗБУДЖУЮТЬ Н-ХОЛІНОРЕЦЕПТОРИ

Н-холіноміетики - це фармакологічні засоби, що вибірково збуджують Н-холінорецептори. Ця група подана такими основними препаратами, як: нікотин (не має практичного застосування у медицині), лобелін, цитизин, субехолін.

Холінорецептори каротидних клубочків, вегетативних гангліїв, хромафінних клітин мозкового шару надниркових залоз мають N_n -холінорецептори і в зв'язку зі своїми структурними особливостями відзначаються більшою чутливістю, ніж N_m -холінорецептори, як до ацетилхоліну, так і до дії Н-холіноміетиків. Тому, незважаючи на широкий спектр фармакологічної дії, основні ефекти Н-холіноміетиків будуть пов'язані з прямою активуючою дією на N_n -холінорецептори.

Типовим представником цієї групи є нікотин. Його використання у вигляді куріння або жування листків тютюну відоме дуже давно. На Русі куріння було введено Петром I після його відвідування Голландії і Англії. Ця шкідлива звичка сприяє розвитку ряду тяжких захворювань серцево-судинної системи, легенів та шлунка.

Головною складовою частиною тютюнового диму є нікотин (густа чорно-коричнева рідина), токсичність якого дуже велика: 1-2 краплини чистого алкалоїду (половина тієї кількості, що міститься у цигарці) достатньо, щоб

убити людину. Крім нікотину, при згорянні тютюну сублимується і вдихається з димом велика кількість інших токсичних речовин: фенол, окис вуглецю, синильна кислота і т.д. Останніми роками у складі тютюнового диму виявлені сліди радіоактивного полонію, з яким пов'язують канцерогенні властивості тютюну. Крім нього, до складу тютюну входять й інші канцерогени.

Тяга до паління обумовлена фармакологічною дією нікотину, тобто тими ефектами, які пов'язані із збудженням Н-холінорецепторів. При введенні великих доз нікотину проявляється друга фаза його дії - блокада чутливих до нього рецепторів. Вирішальне значення у дії нікотину має стимуляція Н-холінорецепторів ЦНС, особливо ретикулярної формації середнього мозку, а також спинного та продовгуватого мозку. Це створює суб'єктивне відчуття деякого підвищення працездатності, загострення уваги. Частково це пов'язано зі стимуляцією мозкової речовини надниркових залоз і посиленням викиду адреналіну. Останній також збуджує центри продовгуватого мозку, підвищує артеріальний тиск і роботу серця. Вплив нікотину на діяльність внутрішніх органів має складний характер і обумовлений, крім зазначених механізмів, одночасним збудженням симпатичних і парасимпатичних гангліїв, подразненням хеморецепторів судин. Всі ці структури містять Н-холінорецептори. Тривале куріння сприяє розвитку таких серцево-судинних захворювань, як гіпертонічна хвороба, атеросклероз, стенокардія, облітеруючий ендартеріїт. Подразнювальна дія тютюнового диму на бронхи і тканину легенів спричиняє розвиток хронічних бронхітів, інтерстиціальну пневмонію, емфізему і рак бронхів. Частота цих захворювань у курців значно вища, ніж у тих людей, що не палять. Ті самі продукти неповного згорання тютюну надходять зі слиною у шлунок і викликають хронічне запалення слизової оболонки і розвиток виразкової хвороби. Особлива небезпека нікотинізму полягає в його широкому розповсюдженні.

Дія нікотину відома давно. Ще в кінці минулого століття Ленглі показав вибіркову дію його на ганглії як симпатичної, так і парасимпатичної систем. Він користувався методикою змазування гангліїв слабким розчином нікотину. Виявилося, що при нанесенні нікотину на ганглії відбувається спочатку сильне його збудження, а потім розвивається параліч, проведення імпульсів через ганглії припиняється. Причому при подразненні прегангліонарного волокна ацетилхолін виділяється на його закінченнях, але збудити мембрану постсинаптичної клітини він не здатний. На основі цього були зроблені висновки, що місцем дії нікотину, є постсинаптична мембрана. Він спричиняє дифузний ефект, спочатку збуджуючи, а потім блокуючи цю мембрану. Механізм такої дії був вивчений порівняно недавно. Нікотин подібно до ацетилхоліну взаємодіє з Н-холінорецепторами гангліонарної клітини, викликає деполяризацію її мембрани - початкове збудження постсинаптичної клітини. Але на відміну від короточасної деполяризуючої дії ацетилхоліну, деполяризація, викликана ніотином, більш тривала. Відбувається затримка реполяризації. Процес реполяризації відбувається з великою затратою енергії, яка поновлюється за рахунок розпаду АТФ. Нікотин порушує хіміко-

енергетичні процеси гангліонарних клітин. Він більш ніж на 60% знижує вміст органічного фосфору у ганглії, і якщо на фоні нікотинової блокади ввести у ганглії АТФ, провідність відновлюється. Тому можна вважати, що блокада, яка розвивається у другій фазі дії нікотину, пов'язана з порушенням процесу реполяризації у зв'язку зі зниженням АТФ у клітині. Нікотин вибірково діє на всі Н-холінорецептори: у гангліях, каротидних клубочках, надниркових залозах, ЦНС. У дозах, які значно перевищують ті, що викликають збудження гангліїв, нікотин викликає збудження поперечносмугастої мускулатури. У дуже малих дозах нікотин дещо покращує у тварин процеси навчання, запам'ятовування і умовно-рефлекторну діяльність. Полегшувальна дія його на вищу нервову діяльність супроводжується підвищенням збудливості мезенцефалічної ретикулярної формації, вентрального гіпокампа, лімбічної кори і лобної частки неокортексу. Поряд з цим відбувається зниження рівня збудливості дорсального гіпокампа, мамілярних тіл і переднього таламуса. Крім того, пригнічується також і латеральна ділянка гіпоталамуса (центр голоду), що має певне значення у зниженні апетиту, яке відзначається на фоні дії нікотину. У великих дозах нікотин викликає судоми, що пов'язано в першу чергу зі збудженням дорсального гіпокампа.

Картина загальної дії нікотину надзвичайно мозаїчна. Цей факт, а головне двофазна дія і висока токсичність, позбавляють нікотин практичного значення. У медичній практиці із групи Н-холіноміметиків використовуються лобелін, цитизин, субехолін. В основному використовується здатність цих речовин збуджувати хеморецептори судин, у першу чергу Н-холінорецепторів каротидних синусів, і таким шляхом рефлекторно стимулювати роботу дихального і судинорухового центрів продовгуватого мозку. При збудженні цих рецепторів імпульси по нерву Герінга досягають дихального і судинорухового центрів.

Ці препарати складають групи аналептиків рефлекторної дії. Їх стимулювальний ефект сильний, але короткочасний (2-5 хвилин при внутрішньовенному введенні). Коли діяльність дихального центру пригнічена наркотичними речовинами (барбітурати, морфін, його аналоги та ін.), чутливість його клітин до CO₂ різко знижується. У цих умовах замість головного фізіологічного подразника дихального центру - вуглекислоти - домінуючий вплив мають рефлекторні подразники, що діють з хеморецепторів судин, або больові подразники. Таким чином, збереження рефлекторної збудливості дихального центру (хоч і зниженої при отруєннях) дозволяє застосувати Н-холіноміметики для боротьби з небезпечним пригніченням дихання.

Важливо зазначити, що при внутрішньовенному введенні Н-холіноміметиків функції дихального центру активуються мінімальними дозами препаратів, у той час як при підшкірному або внутрішньом'язовому введенні дозування необхідно збільшити у 10-20 разів і більше. За цих умов виявляються індивідуальні відмінності між препаратами. Лобелін і цитизин являють собою третинні аміни і, таким чином, добре проникають до ЦНС.

Збуджуючи Н-холінорецептори, вони при збільшенні дози дають масу побічних реакцій (блювання, судоми, активація вагусного центру з можливим припиненням роботи серця і т.д.), тому лобелін і цитизин можна вводити лише в мінімальних дозах, причому тільки внутрішньовенно. Не проникає до мозку і практично позбавлений центральної дії Н-холіноміметик субехолін, який є четвертинною бісамонієвою основою. Цей препарат випускають у вигляді лікарських форм, що передбачають підшкірне та внутрішньом'язове введення. Дія його розвивається через 1,5-2 хвилини і триває 10-20 хвилин. Після всмоктування в кров субехолін дуже швидко руйнується несправжньою холінестеразою плазми, що й використовується в реаніматології. Субехолін повинен застосовуватися з обережністю при отруєннях антихолінестеразними засобами, оскільки при цьому він не інактивується і може далі кумулювати і викликати токсичні ефекти. Можливість підшкірних та внутрішньом'язових ін'єкцій надає суттєві переваги у використанні препарату в практиці "Швидкої допомоги", коли внутрішньовенні ін'єкції не завжди можливі.

У результаті збудження Н-холінорецепторів симпатичних гангліїв, мозкової речовини надниркових залоз, а також каротидного синуса і задньої частки гіпофіза (вазопресин) артеріальний тиск при введенні Н-холіноміметиків короткочасно підвищується. При передозуванні препаратів активація Н-холінорецепторів змінюється їх блокадою: ефект стимулювання дихання зникає, розвивається гіпотензія. Препарати цієї групи неефективні на фоні блокади Н-холінорецепторів (гангліоблокатори).

Обмежене практичне застосування серед препаратів цієї групи знайшли цититон і лобелін. Їх вводять при пригніченні дихання в результаті отруєння барбітуратами, опіоїдними аналгетиками, окисом вуглецю та іншими речовинами; а також при рефлекторному припиненні дихання при операціях, порушенні дихання при утопленні, травмах і т.п. В усіх цих випадках внутрішньовенно повільно вводять по 0,2-0,5 мл 1% розчину лобеліну або цититон. За необхідності цититон можна ввести повторно з інтервалом 10-20 хвилин. За наявності у хворого тих чи інших порушень дихання слід мати на увазі, що штучна вентиляція легенів за допомогою найпростішої апаратури завжди надійніша і ефективніша за будь-які дихальні аналептики. Введення останніх слід призначати лише в тих випадках, коли штучне або допоміжне дихання провести неможливо.

Крім того, цититон і лобелін застосовують для полегшення відвикання від паління. Призначають за схемою (з поступовим зменшенням дози) такі препарати: анабазин у вигляді таблеток (всередину або під язик), букальних плівок або жувальної гумки "Гамібазин". Також призначають таблетки, що містять цитизин - "Табекс", або лобелін - "Лобесил". Тривалість одного курсу лікування - 20-25 днів.

ЛЕКЦІЯ 2 ХОЛІНОБЛОКУВАЛЬНІ ЗАСОБИ

2.1 М-ХОЛІНОБЛОКАТОРИ

М-холіноблокаторами називають засоби, які вибірково блокують М-холінорецептори постсинаптичних мембран і внаслідок цього запобігають дії ацетилхоліну на них. До цієї групи препаратів входять: атропін, скополамін, платифілін, гоматропін, метацин, іпратропій (атровент), численні препарати беладони та ін.

У народній медицині ці препарати застосовувалися дуже давно. Наприклад, жителі Стародавньої Індії для знеболювання і одурманення хворих під час операції широко використовували корінь мандрагора, який містить скополамін. Крім того, алкалоїдами рослинного походження є атропін і платифілін. Атропін отримують із блекоти, дурману, беладони.

Платифілін міститься у жовтозіллі широколистої. Для нього характерні також гангліоблокуювальні та міотропні спазмолітичні властивості, він пригнічує судиноруховий центр.

Метацин, іпратропій (атровент) і гоматропін - синтетичні препарати.

Всі вищезазвані препарати не проявляють селективності дії: вони блокують всі підтипи М-холінорецепторів (M_1 -, M_2 -, M_3 -, M_4 , M_5).

Синтетичний препарат метацин має четвертичний атом азоту і завдяки цьому діє тільки на периферичні М-холінорецептори.

Гоматропін застосовується тільки у вигляді очних крапель, отже, діє тільки на М-холінорецептори ока.

Іпратропій (атровент) використовується у вигляді інгаляцій: він діє лише на М-холінорецептори бронхів і не дає резорбтивних ефектів.

Синтезовані також центральні М-холіноблокатори: амізил та метамізил, які блокують переважно М-холінорецептори у ЦНС.

Механізм М-холіноблокувальної дії найбільш детально вивчений у атропіну. Атропін являє собою рацемічну суміш лівообертального (біологічно активного) та правообертального (порівняно малоактивного) гіосциаміну. Периферичні ефекти атропіну пов'язані в основному з наявністю у препараті лівообертального гіосциаміну, а центральні обумовлені наявністю правообертального ізомеру.

Встановлено, що атропін взаємодіє з аніонним пунктом М-холінорецептора. Зв'язування з естеразним пунктом не відбувається, оскільки цьому запобігає дуже велика відстань між атомом азоту і складно-ефірним зв'язком у молекулі атропіну. Однак така взаємодія атропіну з М-холінорецептором робить неможливим взаємодію з ним ацетилхоліну. Спорідненість атропіну до М-холінорецепторів у 1000 разів вища, ніж у ацетилхоліну. Молекула атропіну закриває не 1, а 4 холінорецептори, тому антагонізм між атропіном і ацетилхоліном практично однобічний.

Але пригніченню М-холінорецепторів при введенні атропіну передують короточасна фаза їх стимуляції, що пов'язано із впливом малих доз атропіну на M_2 -холінорецептори пресинаптичної мембрани і стимуляцією виділення ацетилхоліну. Цю властивість атропіну використовують гомеопати, коли

призначають *Atropa Belladonna*. Гомеопатія - це окремий напрям у медицині. На відміну від того напрямку, який вивчаємо ми, - алопатичного, в якому лікування проводиться від протилежного, гомеопатія базується на лікуванні подібного подібним.

На Н-холінорецептори в терапевтичних дозах атропін практично не діє. Блокада цих рецепторів має місце лише при застосуванні великих доз атропіну.

При введенні в організм атропіну в терапевтичних дозах у результаті блокади М-холінорецепторів спостерігаються такі ефекти.

Збільшення частоти серцевих скорочень, попередження вагусних впливів на серце (вагусне припинення роботи серця). Тахікардія, особливо значна (більше 100 скорочень за хвилину), розцінюється як небажане явище, оскільки вона супроводжується виснаженням міокарда. Ступінь збільшення частоти скорочень залежить від дози препарату і вихідного тонуusu блукаючого нерва. У дітей і людей похилого віку часто спостерігається природний максимальний ритм, і М-холіноблокатори не викликають у них суттєвого прискорення пульсу. Так, у маленьких дітей тахікардія буде відсутня через недорозвинутий вагус. Тахікардія найбільш виражена у молодих людей у віці 17-22 роки. Іншою зміною в діяльності серця при введенні М-холінолітиків буде полегшення провідності. Коронарний кровотік під дією цих препаратів посилюється, однак розширення судин не компенсує різкого збільшення потреби міокарда у кисні.

Розширення бронхів. М-холіноблокатори більш ефективні при бронхоспазмі, викликаному антихоліностеразними засобами, М-холіноміметиками. При лікуванні бронхіальної астми вони поступаються препаратам групи адреналіну.

Спазмолітичний ефект в інших порожнистих органах (шлунково-кишковий тракт, жовчні і сечовивідні шляхи). У результаті такої дії знижується як тонус, так і перистальтика кишечника. Швидкість проходження харчових мас сповільнюється. Тому атропін протипоказаний при схильності до парезу кишечника, при паралітичному ілеусі. За рахунок розслаблення жовчовивідних шляхів покращується відток жовчі із міхура і тиск у ньому знижується. Тонус сечовивідних шляхів знижується, особливо якщо він був підвищений.

Пригнічення секреції слинних, бронхіальних, потових, шлункових та залоз кишечника. Зниження секреції бронхіальних залоз М-холіноблокаторами має важливе значення у профілактиці післяопераційних ателектазів (спадання тканини) легенів і пневмоній. Оскільки вагус є основним секреторним нервом шлунка, зниження його тонуusu призводить до зменшення кількості шлункового соку. Продукція соляної кислоти знижується менше, ніж продукція муцину і ферментів, яка в основному контролюється вагусом. У людей з виразковою хворобою шлунка і 12-палої кишки з гіперсекрецією атропін у терапевтичних дозах має незначний терапевтичний ефект. Він досить активний лише в дозах, які викликають безліч побічних

ефектів. Інші М-холіноблокатори за своїм впливом на секрецію поступаються атропіну.

Розширення зіниць, параліч акомодатії і підвищення внутрішньоочного тиску. Механізм дії М-холіноблокаторів на око прямо протилежний дії пілокарпіну: вони блокують круговий м'яз райдужки і цилиарний м'яз. Останній стає більш плоским, цинова зв'язка напружується і розтягує кришталик. Фонтанні простори і шоломів канал здавлюються, затримуючи відток рідини із внутрішнього середовища ока. Завдяки цьому М-холіноблокатори використовуються для розширення зіниць і пригнічення акомодатії з діагностичною метою (огляд очного дна, підбір окулярів та ін.). При запаленні райдужки (іридоцикліт) і травмах ока М-холінолітики призначають для профілактики зростання райдужки з капсулою кришталика і забезпечення спокою хворому оку.

М-холіноблокатори впливають на центральну нервову систему (крім метацину, який не проходить через гематоенцефалічний бар'єр). У великих дозах атропін збуджує кору головного мозку, викликає рухове та мовне збудження. Він також стимулює центри дихання і блукаючого нерва. Скополамін суттєво відрізняється від атропіну. У терапевтичних дозах він заспокоює, викликає сонливість, пригнічує екстрапірамідну систему і порушує передачу збудження з пірамідних шляхів на мотонейрони спинного мозку (застосовують при паркінсонізмі). М-холіноблокатори сприяють також послабленню вестибулярних розладів, які виникають після операції на внутрішньому вусі, при закачуванні (морська та повітряна хвороби). У даних випадках призначають скополамін.

Такі основні особливості фармакодинаміки М-холіноблокаторів, що лежать в основі їх клінічного застосування. Ці препарати дещо відрізняються один від одного за спектром фармакологічної активності. Так, найбільш видиме розширення бронхів викликають метацин та атропін, менше - скополамін та платифілін. Спазмолітична дія на кишечник, жовчо- та сечовивідні шляхи за рахунок М-холіноблокувального ефекту значно виражена у скополаміні, атропіну і метацину, менш виражена у платифіліну. В той самий час спазмолітичний ефект за рахунок безпосереднього міотропного впливу добре виражений у платифіліну і практично відсутній у атропіну, скополаміні та метацину. Скополамін сильніше діє на око і секрецію залоз, але його дія менш тривала, ніж у атропіну.

Препарати групи атропіну мають також слабовиражені місцевоанестезувальні властивості, загальну анагетичну дію і здатні викликати гіперемію тканин при місцевому застосуванні. У зв'язку з цим деякі препарати (екстракт беладони, масло блекоти) використовують у мазях і лініментах при ударах, розтягненнях, запаленнях суглобів та м'язів.

М-холіноблокатори знайшли застосування у медичній практиці в таких напрямках.

1 У складі засобів для премедикації (підготовки хворого до наркозу) з метою зменшення секреції слинних і бронхіальних залоз і профілактики

рефлекторного припинення роботи серця і аспірації блювотних мас (атропін, метацин, скополамін).

2 При брадіаритміях, які пов'язані з порушенням атріовентрикулярної провідності, блокадами в шлуночкових відділах провідної системи серця, іноді - при вираженій синусовій брадикардії, в тому числі в початковій стадії інфаркту міокарда, застосовують атропін та препарати беладони.

3 При спастичних станах гладенької мускулатури порожнистих органів - кишечника, жовчо- та сечовивідних шляхів - застосовують атропін, платифілін, препарати беладони (настойка, екстракт у вигляді ректальних свічок). Платифілін дещо менш активний, ніж атропін, як М-холінолітик, але він має також пряму міотропну спазмолітичну дію на гладенькі м'язи при спазмах (у тому числі і судин) і тому краще переноситься. Метацин не проникає до ЦНС і має більш виражену, ніж у атропіну, периферичну М-холіноблокувальну дію. Для купірування ниркової та печінкової коліки препарати вводять під шкіру або внутрішньом'язово.

4 При нападах бронхіальної астми (метацин, атропін та іпратропію бромід, який застосовується лише у вигляді інгаляцій).

5 При гіперкінезах - хвороба Паркінсона, паркінсонізм (метамізил, скополамін, але не атропін).

6. Для розширення зіниць і паралічу акомодациї (при місцевому застосуванні) з діагностичною (платифілін, гоматропін) або з лікувальною (атропін, скополамін, гоматропін) метою. Вибираючи препарат для конкретної мети, орієнтуються на тривалість дії препаратів на око: атропін - 7-12 днів, скополамін - 3-6 днів, гоматропін (застосовується тільки місцево) - 1-2 дні, платифілін - 3-6 годин. Найбільш коротку дію на око має тропікамід.

7 При виразковій хворобі шлунка і 12-палої кишки, гіперацидних станах (атропін або платифілін у краплях, препарати беладони у порошках, таблетках).

8 Для профілактики і лікування кінетозів (морської та повітряної хвороби) та інших захворювань, які супроводжуються вестибулярними розладами (скополамін, "Аерон").

9 Як антидоти при отруєнні М-холіноміметиками і антихолінестеразними засобами (атропін).

10 Центральні М-холіноблокатори (метамізил) зменшують інтенсивність розвитку набряків мозку при травмах черепа. Позитивну дію описано також при застосуванні метамізилу у дітей з руховими розладами у зв'язку з родовою травмою.

М-холіноблокатори протипоказані хворим на глаукому і при тяжких ураженнях міокарда (небезпека виснаження серця внаслідок тахікардії), паралітичній непрохідності кишечника, виразкових гінгівітах, стоматитах, глоситах, у період лактації і при дисменореях.

Одна із причин гострого отруєння атропіном - вживання дітьми ягід беладони, дурману, блекоти (смерть може настати якщо дитина з'їсть 1-2 ягоди беладони або дурману, 3-10 ягід блекоти). Перші симптоми отруєння

з'являються через 2-3 години. Сухість у роті і глотці, сильна спрага, порушення ковтання, втрата голосу, мідріаз і параліч акомодациї, задишка, сухість і почервоніння шкіри, іноді скарлатиноподібні висипання - це перші симптоми отруєння. Потім виявляються такі мозкові явища: веселий настрій, швидка зміна думок, говірливість, притуплення чутливості, рухове збудження, зорові та слухові галюцинації. Мозкові явища в поєднанні із сильною спрагою і неможливістю проковтнути воду роблять картину гострого отруєння атропіном схожою на боязнь води при сказі.

Через деякий час збудження змінюється депресією, психічною пригніченістю. У легких випадках з'являються загальна слабкість і сонливість, у тяжких - розвивається кома (температура тіла, до цього підвищена, знижується; розвиваються гостра серцево-судинна недостатність, гіпоксія) і настає смерть від припинення дихання. Смертельна доза для дорослих - 150-200 мг атропіну, для дітей шкільного віку - 10-15 мг. Антидотів атропіну не знайдено.

Допомога: промити шлунок активованим вугіллям, дати сольовий прunosний засіб, внутрішньовенно ввести кровозамінники (гемодез та ін.), купірувати судоми. Вводять функціональні антагоністи - прозерин. Якщо дитина залишилася живою протягом 36-48 годин, то загроза смерті минула.

2.2 Н-ХОЛІНОБЛОКАТОРИ

Гангліоблокатори

Цю групу препаратів об'єднує здатність блокувати N_p -холінорецептори симпатичних та парасимпатичних гангліїв, мозкового шару надниркових залоз, каротидного клубочка. Блокада рецепторів відбувається за конкурентним типом.

Початок вивченню гангліоблокаторів поклав Ленглі, який у 1890 році виявив здатність нікотину переривати передачу збудження у симпатичних вузлах. Однак практичного значення для медицини цей алкалоїд не мав у зв'язку з високою токсичністю і наявністю фази стимуляції перед блокадою. Наступним кроком вперед у розробці фармакології гангліоблокаторів були роботи Дейла (1904 р.), Дейла і Берна (1915). Вони відкрили перший препарат з чисто гангліоблокувальними властивостями, без фази збудження - тетраетиламоній. Однак застосовувати його в клініці почали лише через 30 років. Препарат виявився ефективним при гіпертонічній хворобі, що стало поштовхом до інтенсивних пошуків більш активних і менш токсичних засобів. На цей час дана група налічує десятки сполук.

Класифікація гангліоблокаторів залежно від тривалості дії:

1 Препарати короткої дії (тривалість дії 15-25 хвилин):

- арфонад;

- гігроній.

2 Препарати середньої тривалості дії:

- бензогексоній (2-4 години);

- пентамін (1-2 години);
 - пахікарпін (6-8 годин).
- 3 Препарати тривалої дії:
- пірилен (8-12 годин).

З усієї групи тільки два препарати мають третичний азот і проникають до ЦНС: пахікарпін і пірилен. Всі інші препарати є четвертичними азотистими сполуками і не виявляють центральних ефектів.

У результаті блокади симпатичних і парасимпатичних гангліїв відбувається так звана “фармакологічна денервація” органів - первинний контроль над їх функцією втрачається або значно послаблюється.

Особливо виражені зміни спостерігаються у діяльності серцево-судинної системи. Судини розширюються, оскільки надходження судинозвужувальних імпульсів через симпатичні ганглії перерване гангліоблокаторами. Великою мірою розширюються артеріоли, дрібні артерії; меншою мірою - венули. Артеріальний тиск знижується. Кров перерозподілюється у судини нижньої частини тулуба, наповнення малого кола кровообігу і тиск у ньому знижуються. Внаслідок зниження АТ кровотік у нирках і утворення сечі зменшуються. Навантаження на серце (робота лівого шлуночка) знижується внаслідок зменшення венозного повернення і судинного опору. Прямого пригнічувального впливу на міокард гангліолітики не виявляють. Серцево-судинні рефлекси, у тому числі і патологічні (наприклад, при інфаркті міокарда, операційній травмі, шоку), блокуються. У пацієнтів з крововтратою пригнічення компенсаторних рефлексів може призвести до небезпечного зниження АТ. Зниження АТ нижче 80-70 мм рт. ст. супроводжується симптомами кисневого голодування мозку і серця. З інших ефектів гангліоблокаторів слід згадати блокаду Н-холінорецепторів мозкового шару надниркових залоз, у результаті чого секреція адреналіну значно знижується. Це також сприяє зниженню артеріального тиску і послабленню судинних реакцій на різноманітні впливи.

Блокада парасимпатичних і симпатичних гангліїв, через які здійснюється іннервація шлунка і кишечника, спричиняє послаблення їх секреторної і моторної функцій. Ця властивість гангліоблокаторів використовується при лікуванні виразкової хвороби, однак можливість розвитку небезпечної гіпотонії змушує проводити таку терапію лише в умовах стаціонару. З іншого боку, при тривалому лікуванні гангліоблокаторами гіпертонічної хвороби блокада парасимпатичної іннервації кишечника спричиняє закрепи, які важко піддаються терапії.

Деякі гангліоблокатори (пахікарпін та ін.) стимулюють скоротливу діяльність матки і використовуються для прискорення пологів. Цей ефект обумовлений блокадою нижнього мезентеріального ганглія, блокадою симпатичних гангліїв та безпосередньою дією препаратів на міометрій. Крім того, гангліоблокатори стимулюють задню частку гіпофіза і сенсibiliзують міометрій до фолікуліну та окситоцину.

Тяжким ускладненням, пов'язаним із застосуванням гангліоблокаторів, є виражена гіпотонія. Внаслідок блокади симпатичних гангліїв і мозкового шару надниркових залоз пригнічуються судинні рефлексії, що беруть участь у перерозподілі крові при зміні положення тіла. Завдяки вазі кров збирається у судинах нижньої частини тіла. Гостре знекровлення мозку під час зміни положення тіла із горизонтального на вертикальне призводить до запаморочення та втрати свідомості (ортостатичний колапс). Для попередження цього побічного ефекту пацієнтам рекомендується після приймання гангліоблокаторів лежати протягом 2 годин. При тривалій гіпотонії можливі тяжкі ускладнення (поява осередків некрозу в мозку, інфаркт міокарда, тромбоз мозкових та коронарних судин, судин сітківки, небезпечна ниркова недостатність).

Симптоми передозування гангліоблокаторів досить характерні: частий ниткоподібний пульс, низький артеріальний тиск, розширені зіниці, які не реагують на світло, тепла та суха шкіра, непритомний стан.

Виведення із колапсу, який спричинений передозуванням гангліоблокаторів, потребує екстреної фармакотерапії. При цьому потрібно пам'ятати, що при гангліонарному блоці зберігається здатність гладеньких м'язів судин відповідати на дію судинозвужувальних засобів. Більш того, чутливість судинної стінки до таких речовин зростає. Тому при передозуванні гангліоблокаторів необхідно ввести судинозвужувальні засоби із групи адреноміметиків. Найбільш надійної нормалізації артеріального тиску досягають шляхом внутрішньовенного введення розчину норадrenalіну, мезатону або ефедрину. Якщо це зробити неможливо (відсутність системи для вливань, необхідність транспортування хворого), то треба призначити мезатон або ефедрин внутрішньом'язово кожні 1-1,5 години до стійкої нормалізації кров'яного тиску.

Гангліоблокатори застосовують у клінічній практиці за такими показаннями.

1 Для штучної (керованої) гіпотонії у процесі об'ємних дуже травматичних операцій на головному мозку, органах таза, судинах та ін. Тимчасове зниження АТ до 70-80 мм рт. ст. у поєднанні з підніманням частини тіла, на якій проводиться операція, створює сприятливі умови для роботи хірурга і зменшує крововтрату. У цьому випадку вводять гігроній, арфонад (значно рідше - пентамін або бензогексоній) внутрішньовенно під постійним контролем АТ.

2 Гострий набряк мозку і легенів. При цьому використовують гігроній, бензогексоній або пентамін внутрішньовенно під контролем АТ.

3 Екстрена терапія гіпертонічних кризів (пентамін або бензогексоній внутрішньовенно або внутрішньом'язово).

4 Лікування тяжких форм гіпертонічної хвороби. Зараз з цією метою гангліоблокатори застосовують рідко і лише в умовах стаціонару. Частіше за інші для цього використовують пірілен.

5 Для лікування облітеруючого ендартеріїту та хвороби Рейно.

6 Для лікування виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки (але слід зазначити, що на даний момент гангліоблокатори для цієї мети майже не застосовуються).

7 Слабка пологова діяльність (застосовують пахікарпін, але дуже рідко).

Не можна застосовувати гангліоблокатори при захворюваннях, коли зниження артеріального тиску може виявитися вкрай небезпечним:

- гіпотонія різної етіології;
- ішемічний інсульт;
- коронарна недостатність;
- порушення функції нирок і печінки;
- атеросклероз;
- глаукома.

Міорелаксанти

Під цією назвою об'єднують засоби, які вибірково блокують N_m -холінорецептори поперечносмугастої мускулатури, у тому числі і дихальної, що її розслаблює.

Родоначалником цієї групи препаратів є кураре - отрута для стріл, що складається із суміші екстрактів з південноамериканських рослин різних видів *Strychnos* та ін.

Перші відомості про застосування індіанцями цієї отрути надійшли до Європи з експедицією Колумба у 1449 році. Механізм дії цієї сильнодіючої отрути довго залишався невідомим і був вперше розкритий у дослідках К. Бернара (1851) і Є.В. Пелікана (1857). Вони встановили, що кураре розслаблює м'язи за рахунок порушення передачі збудження з нервів на м'язи. Ця дія розповсюджується також і на дихальну мускулатуру, порушення її роботи спричиняє швидку смерть. Тому перші спроби застосування кураре для лікування правця були не завжди успішними. Лише з удосконаленням техніки штучної вентиляції легенів і стандартизації препаратів кураре стало можливим їх безпечно застосування.

Більшість препаратів цієї групи в першу чергу блокують нервово-м'язові синапси обличчя та шиї, потім - кінцівок та тулуба. Більш стійкими до дії міорелаксантів є дихальні м'язи. В останню чергу розвивається параліч діафрагми, що супроводжується припиненням дихання.

Широке застосування кураре у хірургічній практиці розпочалося з 1942 року, коли канадські анестезіологи Гриффіте і Джонсон вперше довели можливість проведення великих операцій під легким наркозом на фоні повного розслаблення м'язів із застосуванням кураре. Зараз значення міорелаксантів в анестезіологічній практиці надзвичайно велике.

У хімічному відношенні всі міорелаксанти є бісчетвертичними амонієвими сполуками. Вважають, що відстань між катіонними центрами їх молекул відображає віддаленість один від одного аніонних центрів N -холінорецепторів. Для більшості курареподібних засобів оптимальною є відстань між атомами азоту 14-15 Å, що приблизно відповідає довжині

ланцюга із 10 вуглецевих атомів). Курареподібні засоби пригнічують нервово-м'язову передачу на рівні постсинаптичної мембрани в результаті взаємодії з N-холінорецепторами кінцевих пластинок.

Залежно від механізму блокувальної дії міорелаксанти ділять на 3 групи:

1 Міорелаксанти конкурентної (антидеполяризувальної) дії:

- d-тубокурарину (туборину) хлорид;
- панкуронію бромід;
- піпекуронію бромід.

Тривалість їхньої дії 20-50 хвилин.

2 Релаксанти деполяризувальної дії:

- дитилін.

Тривалість його дії 5-10 хвилин.

3 Релаксанти змішаної дії:

- діоксоній.

Тривалість його дії 20-40 хвилин.

Міорелаксанти конкурентного (антидеполяризувального) типу дії

Зв'язуючись з N_m -рецепторами в поперечносмугастих м'язах, релаксанти цієї групи перешкоджають дії ацетилхоліну. Конкурентні міорелаксанти у хімічному відношенні несхожі на ацетилхолін. Їх великі молекули відносно слабо фіксуються на поверхні рецептора і не проникають всередину волокна. Вони ніби екранують рецептор від дії медіатора і запобігають розвитку деполяризації. Їх зв'язок з холінорецептором зворотний, і при збільшенні концентрації ацетилхоліну в синапсі (наприклад, при пригніченні ацетилхолінестерази прозерином) медіатор витісняє релаксанти із зв'язку з холінорецептором і відновлює передачу імпульсів.

Релаксанти цієї групи діють 20-50 хвилин, причому при повторному призначенні тієї самої дози тривалість ефекту зростає (явище кумуляції). Їх використовують, головним чином, при проведенні тривалих операцій і в терапії правця. За допомогою релаксантів під час операції досягають повної втрати рухомості пацієнта, що забезпечує роботу хірурга і усуває рухові реакції на операційну травму. Все це дозволяє проводити будь-які операції під поверхневим наркозом. Таким чином, не передбачаються ускладнення, що пов'язані з глибоким наркозом. Застосування м'язових релаксантів особливо показано, коли під час операції прогноуються розлади дихання (внутрішньогрудинні втручання). За допомогою цих засобів виключають природне дихання і хворого переводять на штучну вентиляцію легенів.

Вибірковість дії конкурентних міорелаксантів на N-холінорецептори м'язів все ж відносна і при збільшенні дози або форсованому введенні вони викликають тимчасову блокаду інших N-холінорецепторів (вегетативних гангліїв, мозкового шару надниркових залоз, хеморецепторів судин). У результаті цього може спостерігатися деяке зниження АТ. Як і гангліоблокатори, міорелаксанти прямо не пригнічують міокард і практично повністю позбавлені центральної дії.

Якщо до кінця операції дія антидеполяризувальних релаксантів ще зберігається, нервово-м'язову передачу відновлюють за допомогою прозерину (так звана декураризація). Для цього після введення внутрішньовенно 0,5-1 мл 0,1% розчину атропіну сульфату (для блокади М-холінорецепторів) вводять (також у вену) 3-4 мл 0,05% розчину прозерину. Якщо функція м'язів відновлюється недостатньо, то цю процедуру повторюють.

Міорелаксанти цієї групи здебільшого частково піддаються метаболізму в печінці, а потім виводяться через нирки. Тривалість їх дії значною мірою залежить від функціонального стану цих органів. При повторному введенні названі препарати здатні до кумуляції (особливо на фоні патології печінки та нирок).

В останній час набув широкого застосування новий препарат цієї групи - атракурій (тракріум). Даний засіб практично не кумулює в організмі, оскільки він частково перетворюється в плазмі крові у неактивні метаболіти, і його дія не залежить від стану печінки та нирок. Міорелаксуючий ефект атракурію стабільний, легко усувається прозерином і тому добре керований. Побічних ефектів тракріум практично не викликає.

Міорелаксанти деполаризувальної дії

Ці засоби структурно дуже близькі до ацетилхоліну і мають спільну з ним здатність збуджувати N_m -холінорецептори і викликати деполаризацію мембран. Молекула дитиліну являє собою дві молекули ацетилхоліну, які з'єднані між собою за допомогою ефірного зв'язку. Деполаризація кінцевих пластинок виявляється появою судомних сіпань окремих м'язових волокон (фібриляція), потім розвивається розслаблення м'язів. На відміну від ацетилхоліну такі релаксанти або не гідролізуються під дією ацетилхолінестерази (декаметоній), або піддаються інактивації досить повільно (дитилін). Гідроліз дитиліну в основному здійснюється несправжньою холіністеразою плазми, а не синаптичною ацетилхолінестеразою. Внаслідок повільного розщеплення або "вимивання" з кров'ю міорелаксанту деполаризація залишається стійкою. Таким чином, під впливом деполаризувальних міорелаксантів мембрана перебуває в стані стійкого збудження, реполаризації її не відбувається і приймати нервові імпульси вона не може. Фаза деполаризувального блока триває 3-10 хвилин при використанні дитиліну і приблизно 20-25 хвилин при веденні декаметонію. Якщо операція до цього часу не закінчена, препарат вводять повторно. Після введення значних доз деполаризувальних релаксантів (до 1,0 дитиліну і більше), а також у пацієнтів з порушенням нервово-м'язової передачі (міастенія) після короткочасного відновлення функції м'язів поступово розвивається друга фаза блокади. Механізм її виникнення точно не відомий. Однак показано, що у цьому випадку деполаризувальні релаксанти проникають у товщу м'язового волокна і якимсь чином порушують процес збудження. Друга фаза блока наростає поступово, може тривати кілька годин і стає причиною гіповентиляції і м'язової слабості у післяопераційному періоді.

Якщо фаза деполіаризації посилюється і пролонгується під дією прозерину, то друга фаза, навпаки, прозерином усувається. Цим користуються у тих випадках, коли проявляються ознаки гіповентиляції після використання великих доз міорелаксанту. Деполіаризувальні релаксанти, також як і антидеполіаризувальні, не проникають до центральної нервової системи. На відміну від конкурентних релаксантів вони навіть у значних дозах не пригнічують передачу імпульсів у гангліях вегетативної нервової системи. Навпаки, при їх введенні іноді відзначаються короткочасні холіноміметичні ефекти. Всі вони усуваються атропіном. Із групи деполіаризувальних міорелаксантів частіше за інші використовують дитилін. Він призначається переважно у тих випадках, коли необхідне короткочасне розслаблення скелетних м'язів. При великих оперативних втручаннях дози дитиліну можуть вводитися внутрішньовенно кілька разів.

Застосовують міорелаксанти у таких випадках.

1 Розслаблення голосової щілини, м'язів глотки і шиї перед інтубацією (дитилін).

2 Розслаблення скелетних м'язів хворого при хірургічних втручаннях під наркозом. Це головна мета застосування недеполіаризувальних міорелаксантів (тубокурарину, атракурію та інших) і дитиліну (фракційно або крапельно).

3 Для переведення хворих з тяжкими отруєннями (снодійними препаратами, транквілізаторами, судомними отрутами та іншими) і недостатністю дихання на штучну вентиляцію легенів (ШВЛ), яка попереджає смерть пацієнтів від прогресуючої гіпоксії, те ж саме - при консервативному лікуванні хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою, інсультом, набряком мозку, менінгітом, станом після припинення роботи серця, гіпоксичною комою різної природи (тубокурарин та інші).

4 Для купірування судом і переведення хворих на ШВЛ при тяжкій формі правця, коли судоми не вдається надійно купірувати введенням так званих центральних міорелаксантів (сибазон та інші). В особливо тяжких випадках хворого необхідно тримати постійно під міорелаксацією від 2-3 до 7-10 днів.

5 В ортопедичній практиці іноді використовують міорелаксанти (тубокурарин, дитилін та інші) для розслаблення м'язів під час репозиції кісткових уламків, вправленні вивихів та інших процедурах.

2.3 М- ТА Н-ХОЛІНОБЛОКАТОРИ

Препарати цієї групи:

- апрофен;
- спазмолітин;
- феніверин та інші.

Ці препарати блокують як М-, так і Н-холінорецептори, суттєво поступаючись силами М-блокувальної дії препаратам групи атропіну і Н-блокувальної дії - гангліоблокаторам. Більшість із препаратів цієї групи проникають до ЦНС і мають помірну центральну холіноблокувальну дію. М-,

Н-холінолітики виявляють також міотропну спазмолітичну дію і досить добре розслабляють гладенькі м'язи внутрішніх органів та судин.

Практичне значення мають такі ефекти цих препаратів:

- спазмолітичний;
- здатність знижувати секреторну функцію шлунка;
- судинорозширювальний.

Застосовують препарати цієї групи за такими показаннями.

1 Спастичні стани гладенької мускулатури порожнистих органів - спастичні коліти, пілороспазм, печінкова та ниркова коліки.

2 Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки (призначаються досить рідко).

3 Спазм периферичних судин (облітеруючий ендартерійт і т.п.), спазм коронарних та мозкових судин. У цих випадках більшу ефективність виявляє апрофен.

Призначають препарати всередину 2-4 рази на день; апрофен можна також вводити під шкіру та внутрішньом'язово.

Властивості М-, Н-холінолітика виявляє також феніверинію бромід. Він разом з папавериноподібним засобом пітофенону гідрохлоридом та анальгіном входить до складу комбінованого препарату "Баралгін" (аналогічні препарати - "Спазмалгон", "Максиган", Триган" та інші). Баралгін широко застосовується для зняття спазмів і болю при сечо- та жовчокам'яній хворобах, кишковій коліці, при спазмах коронарних та мозкових судин.

Застосування М-, Н-холіноблокаторів супроводжується численними побічними ефектами: запаморочення, головний біль, сухість у роті, гіпотонія, порушення зору та інші.

Протипоказані препарати цієї групи при глаукомі.

ЛЕКЦІЯ 3 ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ В ДІЛЯНЦІ АДРЕНЕРГІЧНИХ СИНАПСІВ

Медіатором в адренергічних синапсах є норадреналін. Хімічно близький до нього адреналін виробляється клітинами мозкового шару надниркових залоз і виділяється ними безпосередньо в кровотік. Таким чином, адреналін є гормоном. Рідко роль медіатора в закінченнях адренергічних волокон відіграє дофамін. Ці три речовини не тільки схожі за хімічною будовою (відносяться до катехоламінів), але й за фармакологічною дією. Передача імпульсів в адренергічних синапсах підлягає розглянутим вище закономірностям. Відмінності стосуються в основному хімічного боку процесу.

Вихідним продуктом для синтезу катехоламінів (КА) є амінокислота - тирозин. У свою чергу, тирозин може утворюватися у печінці із фенілаланіну. Утворення із тирозину ДОФА і дофаміну відбувається у цитозолі; останній активно поглинається гранулами, що містять необхідні ферменти, за допомогою яких відбувається подальше перетворення дофаміну. У норадренергічних синапсах із нього утворюється норадреналін, а в

адренергічних (нейрони деяких ділянок ЦНС, мозковий шар надниркових залоз) - адреналін. У дофамінергічних синапсах синтез припиняється на стадії утворення дофаміну, який і відіграє роль медіатору.

Депонування КА в гранулах відбувається за рахунок зв'язування зі специфічним білком та АТФ. Розрізняють три форми КА, які знаходяться у нервових закінченнях:

- резервний пул, що міститься в гранулах (до 80% депонованих КА) і не звільняється при надходженні нервового імпульсу, аж доки не вичерпаються інші пули медіатору;

- мобілізаційний пул II (близько 20%) безпосередньо викидається в синаптичну щілину при надходженні імпульсу;

- мобілізаційний пул I (близько 30-40% загальної кількості КА у нервовому закінченні) - це молекули медіатору, які реабсорбовані із синаптичної щілини, і надлишкова кількість синтезованого медіатору, яка не депонується в гранулах після їх насичення.

КА легко витісняються із останнього пулу при введенні адреноміметиків непрямої дії - ефедрину, фенаміну та інших. Між трьома пулами КА існує динамічна рівновага. Звільнення КА закінченнями волокон відбувається так само, як і звільнення ацетилхоліну. Гормон мозкового шару надниркових залоз адреналін надходить до органів з течією крові і поглинається клітинами. Він також депонується у нервових закінченнях і разом із норадреналіном може виділятися у синаптичну щілину.

Інактивація норадреналіну, який виділився, відбувається за участю двох ферментів:

- внутрішньоклітинне окислювальне дезамінування за допомогою моноамінооксидази (МАО) мітохондрій (таким шляхом інактивується близько 1-20% медіатору); МАО також міститься в печінці та інших тканинах і забезпечує інактивацію порцій медіатору, який дифундує із синапсів, а також КА, що виділяються мозковим шаром;

- метилювання за допомогою особливого ферменту, що знаходиться у постсинаптичній мембрані, а також у мембрані печінкових та інших клітин - катехол-ортометилтрансферази (КОМТ) (таким шляхом інактивується близько 80-90% медіатору).

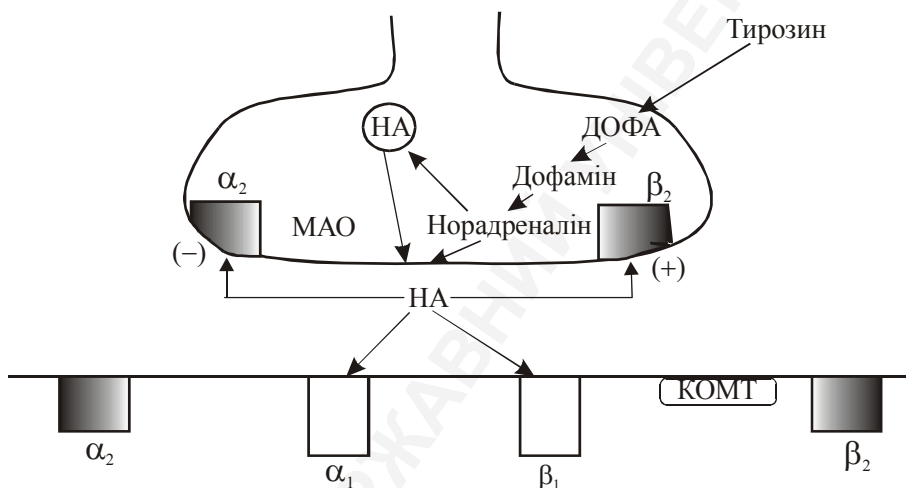
У цілому інактивується незначна кількість медіатору, який виділяється в синаптичну щілину. Більша частина його (близько 80%) швидко "захоплюється" пресинаптичними закінченнями і повторно використовується для забезпечення синаптичної передачі імпульсів.

Нові уявлення про процеси передачі імпульсів в адренергічних синапсах свідчать про участь ацетилхоліну у цьому процесі. Згідно з останніми даними, нервовий імпульс спричиняє попереднє звільнення невеликої порції ацетилхоліну ("затравка"), який діє на мобільні запаси норадреналіну і викликає його викид у синаптичну щілину і передачу імпульсу. У цьому процесі беруть участь іони Ca^{2+} .

Адренергічні синапси знаходяться на периферії в ділянці закінчень постгангліонарних симпатичних волокон. Крім того, адренорецептори виявлені у ЦНС (у гіпоталамусі, висхідній ретикулярній формації, меншою мірою - у гіпокампі, амігдаллярному комплексі).

Так само, як і холінерецептори, адренорецептори постсинаптичної мембрани неоднорідні. Роботами Алквіста (1948) та інших фармакологів доведено, що адренорецептори можна розділити на α - та β -адренорецептори. В свою чергу, кожний тип підрозділяють на підтипи: α_1 - та α_2 -, β_1 -, β_2 та β_3 -адренорецептори.

Будова адренергічного синапсу



α_1 -Адренорецептори локалізовані постсинаптично, α_2 -адренорецептори - пре- і постсинаптично. Значення пресинаптичних α_2 -адренорецепторів полягає в здійсненні зворотного негативного зв'язку, за допомогою якого регулюється звільнення норадреналіну в синапс. Постсинаптичні α_2 -адренорецептори розташовані поза синапсами. У судинах вони локалізуються у внутрішньому шарі, який не іннервується. Очевидно, вони збуджуються в основному циркулюючим у крові адреналіном (α_1 -адренорецептори збуджуються переважно норадреналіном).

Серед постсинаптичних β -адренорецепторів виділяють β_1 - (наприклад, у серці) і β_2 -адренорецептори (у бронхах, судинах, матці, кишечнику). Постсинаптичні β_2 -адренорецептори розташовані поза синапсами, вони збуджуються циркулюючим у крові адреналіном. Виявлені також пресинаптичні β_2 -адренорецептори. Вони здійснюють позитивний зворотний зв'язок (при їх стимуляції збільшується кількість норадреналіну, що викидається у синаптичну щілину). Нещодавно відкриті β_3 -адренорецептори. Вони локалізовані у жирівій тканині, у гладеньких м'язах шлунково-

кишкового тракту та жовчного міхура, у серці. Значення β_3 -адренорецепторів у гладеньких м'язах не відоме. Стимуляція їх у жировій тканині приводить до активації процесів ліполізу та термогенезу.

Роль α -адренорецепторів у організмі остаточно не з'ясована. Припускають, що α_1 -адренорецептори, активуючи (через G_q -білки) фосфоліпазу C, стимулюють утворення ІТД і ДАГ, сприяють виходу кальцію із внутрішньоклітинних депо і активації відповідних протеїніназ. Це спричиняє скорочення гладеньких м'язів. α_2 -Адренорецептори пригнічують аденілатциклазу (через G_i -білки) і зменшують утворення цАМФ у клітинах. При цьому знижується активність цАМФ-залежних протеїніназ. Можливо, що деякі ефекти (гальмування викиду медіаторів із пресинаптичних закінчень) пов'язані також з посиленням виходу кальцію із клітин, гіперполяризацією мембрани та утрудненням активації кальцієвих каналів.

Механізм сполучення β -адренорецепторів з функціями клітин вивчений краще. β_1 - і β_2 -адренорецептори через G_s -білки активують аденілатциклазу і інтенсифікують утворення цАМФ у клітинах. Активовані цАМФ-залежні протеїнінази змінюють метаболізм і функціональну активність клітин. Наприклад, у міокарді стимуляція β_1 -адренорецепторів сприяє надходженню кальцію через клітинні мембрани і посиленню всіх функцій серця; у гладеньких м'язах активація β_2 -адренорецепторів спричиняє розслаблення волокон. Це відбувається, можливо, за рахунок фосфорилування (переходу в неактивну форму) кінази легких ланцюгів міозину і полегшення процесу видалення вільного кальцію із цитоплазми клітин.

Локалізація в організмі і функціональне значення адренорецепторів

1 α -Адренорецептори переважно локалізовані на постсинаптичних мембранах у ділянці закінчень постгангліонарних симпатичних волокон:

- у гладеньких м'язах судин шкіри, слизових оболонок, нирок, органів черевної порожнини (шлунка, кишечника та ін.);
- у радіальному м'язі райдужки;
- у сфінктерах шлунка, кишечника, сечового міхура;
- у печінці (мало; стимулюють глікогеноліз).

2 β -Адренорецептори локалізовані переважно на постсинаптичних мембранах:

- у гладеньких м'язах судин скелетних м'язів, легенів, мозку, печінки; коронарних судин;
- у серці - у ділянці синоатріального вузла і міокарді (β_1 -адренорецептори);
- у гладеньких м'язах бронхів;
- у гладеньких м'язах кишечника;
- в епітелії циліарного тіла ока (β_1 -адренорецептори).

З активацією α -адренорецепторів пов'язані стимулювальні ефекти катехоламінів, а з активацією β -адренорецепторів - гальмівні. Виняток складають β_1 -адренорецептори серця і епітелію циліарного тіла ока. У цих органах вони виконують стимулювальну функцію.

3.1 АДРЕНОМІМЕТИКИ

Засоби, які діють у ділянці адренергічних синапсів, ділять на адrenomіметики та адренолітики.

Адrenomіметики - це препарати, які активують адренорецептори. Вони поділяються за вибірковістю дії на α - та β -адренорецептори та їхні підтипи, а також за силою і тривалістю дії.

Адrenomіметики можуть збуджувати адренорецептори безпосередньо ("пряма" дія) або діяти опосередковано через ендogenousні катехоламіни ("непряма" дія).

Адrenomіметики невибіркової прямої дії (α -, β -адrenomіметики)

До цієї групи відносять адреналін (збуджує α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -адренорецептори) та норадреналін (збуджує α_1 -, α_2 -, β_1 -адренорецептори).

Адреналін діє на всі типи адренорецепторів. Найбільш чутливі до нього β -адренорецептори, вони збуджуються при менших концентраціях засобу в крові. При великих концентраціях препарату (наприклад, при внутрішньовенному введенні) утворюється рівень препарату у крові, який достатній для збудження обох типів адренорецепторів.

Найбільше значення у фармакології має вплив адреналіну на серцево-судинну систему, тонус гладенької мускулатури бронхів та обмін речовин.

Адреналін збуджує β_1 -адренорецептори синусного вузла серця, посилюючи його автоматичну діяльність. Частота серцевих скорочень збільшується. Тому введення адреналіну у порожнину лівого шлуночка в поєднанні з масажем серця (для того щоб адреналін надійшов з кров'ю у коронарні судини і досягнув синусного вузла) може відновити роботу серця при її припиненні.

Адреналін прискорює проведення імпульсів по провідній системі серця і може послаблювати блоки. Збудливість серцевого м'яза також під дією адреналіну підвищується. Останній ефект може стати причиною появи екстрасистол.

Адреналін збільшує силу серцевих скорочень. Основний механізм цієї дії пов'язаний із впливом на обмін вуглеводів, жирів та іонів кальцію у серцевому м'язі. При цьому адреналін через β_1 -адренорецептори за участю G_s -білків стимулює аденілатциклазу і сприяє утворенню із АТФ цАМФ у клітинах. Це приводить до активації ліпази (гідроліз жирів), фосфорилази (гідроліз глікогену) і сприяє виходу іонів кальцію у цитоплазму через клітинні мембрани. У процесі подальшого окислення жирних кислот і глюкози утворюється енергія, а збільшення вмісту іонізованого кальцію (активатор м'язового скорочення) спричиняє збільшення сили скорочень міокарда. В результаті зростають хвилинний і ударний об'єми. Однак у процесі посиленого розпаду глікогену та жирів різко підвищується використання кисню міокардом. За наявності патологічних змін у коронарних судинах швидко розвивається гіпоксія серцевого м'яза. При порушенні обміну настає виснаження резервів і розвивається гостра серцева недостатність. Тому

адреналін не застосовується для лікування серцевої недостатності. Навпаки, при захворюваннях серця і коронарних судин адреналін протипоказаний.

Одержані дані про те, що адреналін (введений в організм, а також секретований наднирковими залозами) може вибірково поглинатися із крові серцем. Там він зв'язується з білками, які захищають його від розкладання. При підвищенні тонузу симпатичної іннервації (психічне та емоційне збудження) адреналін звільняється із зв'язаного стану і може тривало несприятливо діяти на обмін у серцевому м'язі. Цьому фактору надається велике значення у виникненні інфаркту міокарда.

Дія адреналіну на судини неоднакова. Збуджуючи α -адренорецептори, він спричиняє скорочення судин шкіри, органів черевної порожнини, слизових оболонок, а збуджуючи β -адренорецептори - розширення судин м'язів, серця, мозку та легенів. У цілому це призводить до підвищення АТ і перерозподілу крові. Однак зростає в основному тільки максимальний (систоличний) тиск за рахунок посилення і збільшення частоти серцевих скорочень. Мінімальний (діастолічний) тиск змінюється мало. Частіше він дещо знижується. Це пов'язане з тим, що загальна ємність судин скелетних м'язів, які розширюються під дією адреналіну, досить велика. Поряд з цим забезпечення ряду тканин і органів киснем може порушуватися аж до утворення осередків некрозу (печінка, нирки, кишечник).

Негативна дія адреналіну на серце, слабкий вплив на мінімальний артеріальний тиск, порушення кровопостачання ряду тканин та органів роблять адреналін непридатним для лікування гострих гіпотоній. Його можна використовувати лише в крайніх випадках за умов відсутності інших засобів, які використовуються для підвищення АТ. Здатність адреналіну місцево звужувати судини використовується анестезіологами. Його додають до розчинів місцевих анестетиків для зниження швидкості їх всмоктування. Це забезпечує пролонгування дії препаратів і зниження їх токсичності. Збуджуючи α -адренорецептори селезінки, адреналін викликає її скорочення. При цьому в загальний кровотік надходить додаткова кількість крові, що може бути корисним при зниженні АТ.

На мускулатуру шлунково-кишкового тракту адреналін діє двояко. Тонус сфінктерів шлунково-кишкового тракту підвищується, а перистальтика шлунка та кишечника знижується під впливом адреналіну. У зв'язку з цим даний ефект адреналіну практичного значення не має.

Збуджуючи β_2 -адренорецептори бронхіальних м'язів, адреналін спричиняє їх розслаблення і розширення просвіту бронхів. Ця властивість широко застосовується для купірування нападів бронхіальної астми. Дана дія може бути вибірковою і не супроводжуватися підвищенням тонузу судин і зростанням АТ (при підшкірному введенні препарату у зв'язку з повільним його всмоктуванням у крові створюється порівняно невисока концентрація адреналіну, яка виявляється достатньою, щоб виникло збудження лише β -адренорецепторів, більш чутливих до дії адреналіну порівняно з α -адренорецепторами).

За ступенем бронхолітичної дії адреналін переважає над лікарськими засобами групи атропіну. Він може застосовуватися для зняття нападу бронхіальної астми, якщо інші засоби виявилися неефективними. При цьому бажано його застосовувати у вигляді інгаляцій.

Також проявляється сильний вплив адреналіну на вуглеводний обмін. Препарат різко підсилює розщеплення глікогену до глюкози. Рівень останньої у крові зростає. За дією на вуглеводний обмін адреналін є антагоністом інсуліну. В зв'язку з цим препарат протипоказаний при цукровому діабеті. Поряд з глюкозою адреналін іноді використовується як засіб "швидкої допомоги" при передозуванні інсуліну.

Адреналін підвищує працездатність скелетних м'язів, особливо на фоні їх стомлення; може послаблювати дію кураре на поперечносмугасту м'язову тканину. Вважають, що ці його ефекти пов'язані з сенсibiliзацією м'язів до ацетилхоліну. Крім цього, має значення значне посилення вуглеводного обміну у м'язах, прискорення утворення АТФ і покращання кровопостачання.

Адреналін, як і норадреналін, погано проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Лише незначна його кількість проникає до гіпоталамуса, у зв'язку з чим відзначають підвищення збудливості ЦНС, посилення функції залоз внутрішньої секреції (кори надниркових залоз), збудження центра терморегуляції.

При місцевому закапуванні в око адреналін збуджує α -адренорецептори радіальної м'язи райдужки, спричиняючи розширення зіниці. Важливо, що це не супроводжується підвищенням внутрішньоочної тиску, оскільки виникає спазм судин і зменшення утворення внутрішньоочної рідини. У зв'язку з цим адреналін іноді застосовують для лікування глаукоми. З цією метою його закапують в око у вигляді 2% розчину.

Показання до застосування адреналіну:

- 1 При припиненні роботи серця - для її відновлення. У цьому випадку 0,3-0,5 мл 0,1% ампульного розчину адреналіну гідрохлориду розводять у 10 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або глюкози і за допомогою шприца вводять у порожнину лівого шлуночка. Попередньо потягнувши поршень шприца, переконаються, що голка знаходиться в порожнині серця (у цьому випадку у шприц легко надходить кров без піни). Відразу ж після ін'єкції адреналіну проводять енергійний масаж серця.
- 2 Для купірування нападів бронхіальної астми вводять адреналін під шкіру або внутрішньовенно.
- 3 При анафілактичному шоку (внутрішньовенно або під шкіру).
- 4 При гіпоглікемічній комі, яка викликана передозуванням інсуліну (внутрішньом'язово і внутрішньовенно).
- 5 Для розширення зіниці у хворих на глаукому і для лікування відкритокутової форми глаукоми.
- 6 Для підвищення артеріального тиску (дуже рідко, якщо відсутні інші препарати).
- 7 Разом з розчинами місцевих анестетиків.

Норадреналін стимулює α_1 -, α_2 - та β_1 -адренорецептори. Основним ефектом препарату є виражене, але короточасне (протягом кількох хвилин) підвищення периферичного опору судин. На відміну від адреналіну подальшого зниження артеріального тиску, як правило, не спостерігається, оскільки норадреналін мало впливає на β_2 -адренорецептори судин. Вони під дією норадреналіну звужуються.

Ритм серцевих скорочень на фоні дії норадреналіну зменшується. Це виникає в результаті подразнення механорецепторів судин у відповідь на гіпертензію, яка швидко розвивається. Імпульси надходять до центрів блукаючого нерва, і знижується частота серцевих скорочень. Ці рефлекторні впливи нівелює пряма стимулювальна дія норадреналіну на міокард, яка реалізується через β_1 -адренорецептори. В результаті хвилиний об'єм практично не змінюється чи навіть зменшується, незважаючи на підвищення ударного об'єму.

При введенні всередину норадреналін руйнується. Підшкірне введення супроводжується спазмом судин на місці ін'єкції, і тому препарат погано всмоктується і може викликати некроз тканин. Основним є внутрішньовенний шлях введення. При однократному введенні норадреналін діє короточасно, тому його вводять у вену крапельно (2-4 мл препарату розводять у 1 л 5% розчину глюкози).

Застосовують норадреналін при багатьох станах, які супроводжуються гострим зниженням артеріального тиску (травми, хірургічні втручання, тахіаритмії).

Побічні ефекти при застосуванні норадреналіну спостерігаються рідко. Можливі порушення дихання, головний біль, аритмії серця, некроз тканин на місці введення.

Мезатон є селективним α_1 -адреноміметиком. Він дещо поступається норадреналіну силою дії, але переважає за тривалістю ефекту (близько 40-60 хвилин). Препарат ефективний при підшкірному, внутрішньом'язовому, внутрішньовенному введенні і прийманні всередину. Це препарат з виключно судинною дією і, як і норадреналін, є одним із кращих засобів для лікування гострих гіпотоній судинного походження. Застосовується мезатон також місцево при запаленні слизових оболонок. Тонізуючи судини, препарат послаблює набряк і запалення, незначно стимулює ЦНС.

Показання до застосування мезатону:

- при гіпотонії як пресорний засіб;
- при ринітах (місцеве застосування);
- у комбінації з місцевими анестетиками для продовження їх дії та зниження токсичності;
- для лікування відкритокутової форми глаукоми.

Нафтизин і галазолін вибірково стимулюють α_2 -адренорецептори. Обидва мають більш тривалу судинозвужувальну дію порівняно з мезатоном.

Застосовують їх місцево при ринітах. Препарати мають місцеву подразнювальну дію.

Ізадрин є $\beta_{1,2}$ -адреноміметиком. Найбільш виражено препарат діє на бронхи, розширюючи їх. У зв'язку з цим його застосовують для купірування нападів бронхіальної астми, найчастіше у вигляді інгаляцій. Ізадрин - найбільш активний бронхолітичний засіб з усіх відомих нині препаратів.

Ізадрин також збуджує β_2 -адренорецептори судин та β_1 -адренорецептори серця. Він виразно стимулює роботу серця і в той самий час розширює судини, дещо знижуючи артеріальний тиск. На відміну від адреналіну ізадрин відновлює скоротливу активність міокарда без підвищення АТ. Однак ці ефекти ізадрину супроводжуються різким підвищенням споживання кисню серцевим м'язом. Тому ізадрин для цих цілей не використовують.

Показання до застосування ізадрину:

- при бронхоспазмах (інгаляційно у вигляді аерозолу);
- при атріовентрикулярній блокаді (сублінгвально у таблетках).

Враховуючи побічні ефекти (тахікардія), що виникають при застосуванні ізадрину при бронхіальній астмі і пов'язані зі збудженням β_1 -адренорецепторів серця, були синтезовані препарати, які вибірково стимулюють β_2 -адренорецептори. До них відносять салбутамол, тербуталін, фенотерол та ін.

Ці препарати практично не впливають на β_1 -адренорецептори і не призводять до появи тахікардії. Препарати ефективні при прийманні всередину та інгаляційно. Основний шлях їх введення - інгаляційний у вигляді аерозолів.

Фенотерол (партусистен) використовується також для зниження скоротливої активності міометрія (при загрозі викидня).

3.2 СИМПАТОМІМЕТИКИ

До адреноміметиків непрямої (пресинаптичної) дії відносять ефедрин та фенамін.

Механізм дії цих препаратів полягає у тому, що вони:

- стимулюють викид лабільного пулу норадреналіну у синаптичну щілину;
- затримують зворотне депонування медіатору нервовими закінченнями;
- знижують активність MAO;
- виявляють слабку стимулювальну дію на постсинаптичні адренорецептори.

Дані препарати при частих повторних введеннях викликають швидке звикання - тахіфілаксію. Вона пов'язана із вичерпанням запасів медіатору в нервових закінченнях. Будучи непрямими адреноміметиками, ефедрин та

фенамін втрачають свою дію при вичерпанні запасів катехоламінів у закінченнях адренергічних нервів.

Основні ефекти ефедрину аналогічні ефектам адреналіну. Він стимулює діяльність серця, підвищує артеріальний тиск, має бронхолітичну дію, пригнічує перистальтику кишечника, розширює зіницю, підвищує тонус скелетних м'язів, спричиняє гіперглікемію. У ефедрину також виражений стимулювальний вплив на ЦНС.

Застосовують ефедрин за такими показаннями.

- 1 Гіпотонія. Ефедрин вводять під шкіру, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, а також всередину. При внутрішньом'язовому введенні препарату артеріальний тиск підвищується протягом 40-60 хвилин.
- 2 При запаленні слизових оболонок носа та придаткових пазух (місцеве застосування).
- 3 При бронхіальній астмі використовують ефедрин як для попередження нападів (у порошках, таблетках, свічках), так і для їх зняття (вводять під шкіру або внутрішньовенно).
- 4 При атріовентрикулярній блокаді.
- 5 В офтальмологічній практиці для розширення зіниці і лікування відкритокутової форми глаукоми (у вигляді очних крапель).
- 6 Стимулювальна дія ефедрину на ЦНС використовується для лікування нарколепсії (патологічної сонливості).

ЛЕКЦІЯ 4 ЗАСОБИ, ЩО БЛОКУЮТЬ АДРЕНОРЕЦЕПТОРИ

4.1 АДРЕНОБЛОКАТОРИ

Засоби, які блокують адренорецептори, називають адреноблокаторами, або адренолітиками. Вони вибірково блокують той чи інший тип рецепторів, у зв'язку з чим попереджують або усувають відповідні ефекти адреноміметиків.

За наявності двох типів адренорецепторів адреноблокатори поділяють на α - та β -адреноблокатори (кожна група, в свою чергу, може також містити кілька підгруп залежно від того, які підтипи рецепторів блокують препарати).

До групи α -адреноблокаторів входять такі препарати:

- 1 $\alpha_{1,2}$ -Адреноблокатори:
 - фентоламін;
 - тропafen;
 - піроксан.
- 2 α_1 -Адреноблокатори:
 - празозин;
 - ніцерголін (серміон).
- 3 α_2 -Адреноблокатори:

- йохімбін.

Препарати цієї групи здатні конкурувати з катехоламінами за зв'язування з α -адренорецепторами у тканинах. При цьому α -адреноблокатори легше витісняють із зв'язку з α -адренорецепторами адреналін і значно важче - норадреналін. Оскільки останній є медіатором у симпатичних синапсах, нервовий контроль над судинним тонусом при введенні α -адреноблокаторів суттєво не страждає.

Фентоламін блокує як α_1 -, так і α_2 -адренорецептори. При внутрішньовенному введенні препарату спостерігається короточасний гіпотензивний ефект (10-15 хвилин); кровотік у судинах шкіри, слизових оболонках і частково скелетних м'язах зростає. Ця дія значно більше виражена у тих випадках, коли у генезі судинного спазму провідну роль відіграє адреналін надниркових залоз. Вона застосовується у лікуванні захворювань периферичних судин (ендоартеріїт, хвороба Рейно і т.п.) та пов'язаних з ними трофічних розладів (виразки гомілки, атрофічний риніт, дегенеративні зміни рогівки); при порушеннях кровообігу, пов'язаних з гострою серцевою недостатністю; при гіпертонічних кризах; при феохромоцитомі (гормонально активна пухлина хромафінної тканини мозкового шару надниркових залоз, яка виробляє і виділяє у кров адреналін і значно менше - норадреналін). Останнє захворювання характеризується гіпертонічними кризами на фоні помірного підвищення артеріального тиску, що періодично виникають, нападами тахікардії. Оскільки у генезі кризів основну роль відіграє адреналін, а не норадреналін, α -адреноблокатори є активними засобами лікування і діагностики феохромоцитоми. α -Адреноблокатори застосовують також при травматичному шоку для зняття судинного спазму, який викликаний стійкою активацією симпатичної нервової системи. Їх введення попереджує ішемію тканин і пов'язані з нею порушення обміну (ацидоз) і осередкові некрози.

Показання до застосування тропafenу та піроксану аналогічні таким для фентоламіну. Є дані про те, що тропafen має властивість зменшувати агрегацію тромбоцитів і знижувати в'язкість артеріальної та венозної крові.

Піроксан, крім периферичної, має ще й центральну адреноблокувальну дію. Тому, крім вищезазначених показань, препарат може використовуватися при лікуванні гіпертонії з дiencephальною патологією, препарат зменшує психічне напруження, тривогу, знімає алергічні дерматози, свербіж шкіри, попереджує блювання вестибулярного походження (при морській та повітряній хворобах і синдромі Мен'єра); також використовується для послаблення явищ морфінової і алкогольної абстиненції.

Передозування α -адреноблокаторів може спричинити розвиток ортостатичного колапсу (необхідно перебування у лежачому положенні протягом 2-3 годин після ін'єкції). Крім того, спостерігається тахікардія, оскільки блокада гальмівних пресинаптичних α_2 -адренорецепторів спричиняє додатковий викид норадреналіну із симпатичних волокон у серці і стимуляцію β_1 -адренорецепторів. При цьому можливі порушення ритму серцевих

скорочень, зростає потреба міокарда у кисні. Спостерігаються нудота, посилення секреції залоз, пронос. Зацікавленість α -адренолітиками в останній час підвищилася у зв'язку із синтезом ряду препаратів з селективною дією на α_1 -адренорецептори (празозин, ніцерголін та інші). Ці препарати не блокують гальмівного впливу на пресинаптичні α_2 -адренорецептори і не викликають тахікардії і підвищення кисневої потреби міокарда, а їх судинозвужувальний ефект досить стабільний при тривалому застосуванні.

α_1 -Адреноблокатори діють на серце в основному непрямо. У результаті розширення артеріальних судин і зниження загального периферичного опору зменшується навантаження на лівий шлуночок (постнавантаження), знижується тиск у малому колі кровообігу, незначною мірою зменшується венозне повернення (попереднє навантаження), знижуються робота і киснева потреба міокарда. Таким чином, α_1 -адреноблокатори полегшують роботу серця, що дозволяє їх застосовувати для лікування хронічної серцевої недостатності. Багато терапевтів розглядають ці препарати як альтернативу лікування хронічної серцевої недостатності серцевими глікозидами. Вони діють на міокард ощадливо, економізуюче, що сприяє природному відновленню біохімічних і функціональних резервів. До того ж α_1 -адреноблокатори набагато безпечніші, ніж серцеві глікозиди і не стимулюють скорочення хворого серця, подібно до глікозидів, надаючи змогу відновити резерви міокарда. При прийманні всередину празозин діє протягом 6-8 годин. Для препарату також характерна антиатеросклеротична дія. Празозин застосовують при гіпертонічних кризах, при підвищенні тиску у судинах легенів, порушеннях периферичного кровообігу, для систематичного лікування гіпертонічної хвороби. Ніцерголін використовується при недостатності мозкового кровообігу.

Селективний α_2 -адреноблокатор йохімбін поки ще не знайшов свого застосування у клінічній практиці. Він добре проникає до ЦНС. Є дані про те, що препарат активізує статеву потенцію у чоловіків. У літературі описані його антидепресивні властивості.

До групи β -адреноблокаторів входять:

1 $\beta_{1,2}$ -Адреноблокатори:

- анаприлін (індерал, обзидан, пропронолол);
- окспренолол (тразикор);
- піндолол (віскен);
- надолол.

2 β_1 -Адреноблокатори:

- атенолол;
- талінолол (корданум);
- метопролол.

Препарати цієї групи блокують β -адренорецептори серця, судин, бронхів, матки та інших органів. Відповідно до цього усуваються всі види дії катехоламінів, які реалізуються через β_1 - та β_2 -адренорецептори.

Блокада β_1 -адренорецепторів проявляється зменшенням частоти серцевих скорочень; послабленням сили скорочень, уповільненням провідності імпульсів у міокарді; зниженням секреції реніну в нирках (у результаті блокади β -рецепторів юктагломерулярного апарата); зниженням утворення ангіотензину II, що викликає спазм судин; зниженням рівня альдостерону у плазмі крові і зменшенням об'єму внутрішньочочної рідини, яку продукує циліарне тіло ока.

Блокада β_2 -адренорецепторів у гладеньких м'язах проявляється підвищенням тонуусу бронхів, матки, судин. Блокада β_2 -адренорецепторів юктагломерулярного апарата нирок спричиняє також зниження рівня реніну (при високих рівнях реніну більш ефективні β -адреноблокатори неселективної дії).

β -Адренолітики блокують багато метаболічних ефектів катехоламінів, пов'язаних із стимуляцією аденілатциклази і накопиченням 3,5-цАМФ: під дією цих препаратів пригнічується розпад ліпідів, глікогену; вміст іонів кальцію у міоцитах серця, скелетних м'язів знижується, а в гладеньких м'язах внутрішніх органів - підвищується; блокується підвищення основного обміну; знижується температура тіла.

Найважливішим у фармакодинаміці β -адреноблокаторів є їх вплив на міокард. Препарати цієї групи усувають кардіальний компонент всіх компенсаторних реакцій. Але посилення серцевих скорочень, яке викликане введенням еуфіліну, хлористого кальцію і серцевих глікозидів на фоні блокади β_1 -адренорецепторів зберігається.

Сьогодні β -адреноблокатори відіграють дуже важливе, а часто навіть вирішальне значення у лікуванні ішемічної хвороби серця, інфарктів, порушень серцевого ритму (тахіаритмій) і гіпертонічної хвороби.

Для β -адреноблокаторів характерні нижчезазначені види активності, різне поєднання яких лежить в основі їх клінічного застосування.

1 Специфічний β -адреноблокувальний ефект. Найбільшу цінність для кардіології мають препарати з селективною дією на β_1 -адренорецептори міокарда (атенолол, метопролол, талінолол та інші). Паралельна блокада β_2 -адренорецепторів - часто небажана і є причиною більшості ускладнень (редукція коронарного кровотоку, погіршення кровопостачання у кінцівках, спазм бронхів).

2 Найявність "внутрішньої" симпатоміметичної активності, тобто здатності препаратів виявляти помірну і стійку власну β -адреноміметичну активність і в той самий час блокувати симпатoadреналові впливи на серце. У таких препаратів (піндолол, ацебутолол та інші) менше виражена здатність спричиняти недостатність лівого шлуночка внаслідок втрати адаптивної тонізуювальної функції симпатичної іннервації.

3 Мембраностабілізуючий ефект (можливий для анаприліну, піндололу, метопрололу та інших) подібний до дії місцевих анестетиків. Цей ефект є результатом блокади натрієвих каналів і може виявлятися на рівні провідної системи серця, нервових провідників, нейронів. Однак на практиці при системному введенні препаратів їх концентрації не досягають рівня, необхідного для значної мембраностабілізуючої дії.

Таким чином, із усіх вищеперелічених ефектів головним залишається селективна блокада β_1 -адренорецепторів. Вона проявляється зниженням симпатoadреналового контролю над функціями серця: попереджуються і усуваються тахікардія з несприятливим для хворого серця збільшенням потреби у кисні, “пожежа” обміну у міокарді, нейрогенні порушення ритму. Одночасно знижується (але значно меншою мірою) сила серцевих скорочень. Остання може ставати неадекватною фізичним навантаженням, тим більше на фоні наявної замаскованої недостатності лівого шлуночка. Таким чином, β -адреноблокатори попереджують “втягнення” серця у стресові реакції, відмежовують його від негативних емоційних впливів. Препарати з селективною β_1 -адреноблокуючою дією є більш цінними у лікуванні ішемічної хвороби серця, особливо для хворих з бронхоспазмом або захворюваннями периферичних судин у анамнезі.

β -Адреноблокатори усувають також активуючий вплив симпатичної іннервації на швидкість проведення імпульсів по провідній системі серця, особливо в атріовентрикулярному вузлі, внаслідок чого починають домінувати гальмівні парасимпатичні впливи. Ці препарати збільшують вірогідність розвитку блоків проведення, особливо якщо для цього є причини. Препарати з “внутрішньою” симпатоміметичною активністю менш небезпечні у цьому відношенні. Протиаритмічні властивості β -адреноблокаторів є основою їх спеціального застосування у кардіології, в тому числі і при наданні невідкладної допомоги при аритміях.

Велике значення має застосування β -адреноблокаторів як базисних засобів для систематичної терапії гіпертонічної хвороби. Власне кажучи, судинорозширювальної дії β -адреноблокатори не виявляють, хоча, блокуючи пресинаптичні β_2 -адренорецептори, вони знижують рівень передачі імпульсів у адренергічних синапсах, у тому числі і в судинній стінці. Така їхня дія не проявляється відразу і має накопичувальний характер. Більш очевидним виявляється пряма і протилежна за напрямом дія β -адреноблокаторів на судини з високою густиною “розширювальних” β_2 -адренорецепторів (судини скелетних м'язів, коронарні, мозкові). Судини м'язів знаходяться під найбільшим нейрогуморальним контролем, і адаптація кровотоку до фізичних навантажень значною мірою реалізується через β_2 -адренорецептори. β -Адренолітики можуть застосовуватися протягом кількох років, що спричиняє появу переміжного кульгання і може навіть стати причиною ішемічної гангрені кінцівки. Редукція коронарного кровотоку невелика і перекривається значним зниженням кисневої потреби міокарда. Практично

відсутній несприятливий вплив на периферичний кровообіг у препаратів, які виявляють “внутрішню” симпатоміметичну активність (піндолол).

Антигіпертензивний ефект β -адреноблокаторів на початковому етапі лікування гіпертонічної хвороби в основному пов'язаний зі зменшенням частоти серцевих скорочень і серцевого викиду. При гіпертонічній хворобі корисним виявляється також гальмування секреції реніну нирками, в результаті чого зменшуються утворення потужного судинозвужувального фактора - ангіотензину II і залежна від нього продукція альдостерону наднирковими залозами (останній затримує виведення натрію і води нирками і спричиняє збільшення об'єму циркулюючої крові). Деякі препарати (анаприлін, метопролол) задовільно проникають до ЦНС і виявляють помірну психоседативну активність, гальмують включення в психогенні реакції судинорухового центру. В цілому механізм антигіпертензивної дії β -адреноблокаторів складний, і окремі його компоненти неоднаковою мірою виражені у різних препаратів цієї групи.

Ліпофільні β -адреноблокатори добре проникають до ЦНС і всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Метаболізм їх проходить у печінці. Ці препарати призначаються 3-4 рази на день (анаприлін, метопролол, окспренолол та інші).

Гідрофільні β -адреноблокатори гірше всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, не проникають до ЦНС, виводяться із організму повільніше. Їх призначають 1-2 рази на день (атенолол, надолол, тимолол та інші).

Крім широкого використання в кардіологічній практиці, β -адреноблокатори застосовуються і в інших областях медицини. В офтальмології останнім часом використовується здатність цих препаратів знижувати секрецію внутрішньоочної рідини і внутрішньоочного тиску при глаукомі (тимолол, бетасол та інші). В акушерстві використовують анаприлін як засіб, що тонізує міометрій, для зменшення кровотечі при пологах і в післяопераційному періоді. Застосовують β -адреноблокатори при компенсаторному лікуванні гіпертиреозу, мігрені, феохромоцитомі та інших захворювань.

Препарат лабеталол одночасно блокує α_1 -, β_1 - та β_2 -адренорецептори. При внутрішньовенному введенні препарату співвідношення блокади α -адренорецепторів і β -адренорецепторів оцінюється як 1 до 7, а при прийманні всередину - як 1 до 3. Силою блокувальної дії на адренорецептори препарат суттєво поступається фентоламіну та анаприліну (у 2-7, а за деякими даними - у 5-18 разів). Лабеталол, блокуючи α_1 -адренорецептори у судинах, знижує артеріальний тиск, постнавантаження на серце; при цьому частота скорочень міокарда і серцевий викид зменшуються незначною мірою. Антигіпертензивна дія лабеталолу визначається в основному судинним компонентом і розвивається плавно. Лабеталол з успіхом застосовується для лікування гіпертонічної хвороби, купірування гіпертонічних кризів, при

феохромоцитомі, а також при помірно вираженій серцевій недостатності. Небажані реакції відзначаються не часто, однак можлива ортостатична гіпотензія при переході із горизонтального у вертикальне положення.

4.2 СИМПАТОЛІТИКИ

Симпатолітиками називають препарати пресинаптичної дії, які порушують синтез, викид або депонування медіатору. Вони можуть усувати ефекти подразнення симпатичних нервів, але не запобігають дії екзогенних адреналіну і норадреналіну. Важливо ще раз підкреслити, що ці препарати викликають симпатичний блок на пресинаптичному рівні. Найважливішим у дії симпатолітиків є їх вплив на серцево-судинну систему, а саме антигіпертензивний ефект, заради якого вони застосовуються у клініці для лікування гіпертонічної хвороби.

До цієї групи належать резерпін, октадин та орнід.

Резерпін - це основний алкалоїд із рослини раувольфії. Механізм його дії складається із таких етапів. Препарат порушує депонування медіатору в гранулах закінчення адренергічних нервів. У результаті цього норадреналін руйнується під дією MAO всередині нервового закінчення. Інший бік дії резерпіну - стимуляція викиду медіатору пресинаптичною мембраною. У зв'язку з цим може проявитися початкова адреноміметична дія препарату, яка, однак, виражена незначною мірою. Крім того, препарат гальмує синтез медіатору.

Таким чином, під впливом резерпіну спустошуються депо медіатору, і імпульси, що надходять по симпатичних нервах, не реалізуються. Функція адренергічних нервів пригнічується, коли вміст медіатору знижується на 2/3. Для цього потрібен певний час. Тому симпатолітичний ефект починає розвиватися лише через кілька годин. А максимальна дія розвивається на 3-4-й день. Порушення механізму депонування виявляється стійким, часткове відновлення запасів медіатору в симпатичних закінченнях відбувається приблизно через тиждень, а повне - лише через 2-3 тижні.

Резерпін легко проникає до ЦНС і проявляє там свою дію в адрено- та серотонінергічних синапсах. Препарат чинить заспокійливу (седативну) і слабку антипсихотичну дію, в зв'язку з чим його відносять до групи нейролептиків.

Застосовують резерпін для лікування гіпертонічної хвороби, переважно початкових її форм і випадків середньої тяжкості. Його охоче застосовують у амбулаторній практиці. Рідше використовують препарат при тахіаритміях. Побічні ефекти препарату пов'язані з тим, що на фоні блокади адренергічної іннервації домінують холінергічні ефекти. Це проявляється брадикардією, підвищенням секреторної і рухової активності шлунково-кишкового тракту (розвиваються проноси, гастрити), у деяких хворих спостерігаються болі в ділянці привушної залози, набрякання слизової оболонки носа, затримка рідини в організмі, сонливість, загальна слабкість, можуть бути депресії,

зниження лібідо у чоловіків, а у жінок приймання резерпіну підвищує вірогідність розвитку раку молочної залози.

Октадин подібно до резерпіну знижує запаси медіатору в закінченнях адренергічних нервів. Це відбувається за рахунок посиленого звільнення норадреналіну пресинаптичною мембраною, порушення редепонування і зниження синтезу медіатору. Однак основним у механізмі дії октадину є блокування зворотного надходження медіатору із синаптичної щілини у нервові закінчення. У цьому випадку медіатор зазнає інактивації під дією КОМТ. При першому введенні октадин може спричинити короточасний симпатоміметичний ефект (підвищення АТ, тахікардію), який змінюється потім пригніченням симпатичної активності. Препарат не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому практично позбавлений центральної дії. Застосовують октадин для лікування гіпертонічної хвороби середньої тяжкості, а також тяжких її форм. У зв'язку з можливістю розвитку ортостатичного колапсу лікування октадином проводять переважно в умовах стаціонару. Іноді октадин призначають при глаукомі.

Побічні ефекти октадину аналогічні до ефектів резерпіну. Крім того, препарат може спричинити розвиток ортостатичного колапсу.

Симпатолітик орнід проявляє своєрідний механізм дії. Не викликаючи виснаження запасів катехоламінів у симпатичних нервових закінченнях, він блокує звільнення медіатору. Застосування орніду супроводжується розвитком багатьох побічних ефектів, крім того, його гіпотензивна дія характеризується розвитком швидкого звикання. Як симпатолітик він на цей час у клініці не застосовується. Інші властивості орніду дозволяють використовувати його як протиаритмічний засіб при шлуночкових аритміях (як резервний препарат).

Протипоказані симпатолітики при тяжких органічних серцево-судинних захворюваннях, вираженій недостатності функції нирок, виразковій хворобі шлунка та 12-палої кишки. Октадин не рекомендують вводити при феохромоцитомі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фармакологія / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; За ред. І.С. Чекмана. - К.: Вища школа, 2001. - 598 с.
2. Харкевич Д.А. Фармакологія. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 664 с.
3. Фармакологія / Под ред. В.М. Виноградова. - Л., 1985. - 515 с.
4. Фармакологія с общей рецептурой / В.В. Бабак, В.В. Бондур, И.А. Борзенко и др.; Под ред. И.С. Чекмана. - К., 1999. - 456 с.
5. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакологія с рецептурой. - Санкт-Петербург: Спецлит, 2000. - 831 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 1. - Харьков: Торсинг, 1997. - 560 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 2. - Харьков: Торсинг, 1997. - 592 с.

8. Компендіум 1999/2000 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОРІОН, 1999. - 1200 с.
9. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: ОVPEE - Астрафармсервис, 2000.- 1408 с.
1. Лекарственные средства: Справочник / Под ред. М.А. Клюева. - Москва: АО «Книжный Дом Локус», 1996. - 568 с.
2. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: в 2 т. Том 1 / Пер. с англ. - М.; С.-Пб.: Бином-Невский Диалект, 1998. - 612 с.

СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ